Dr. med. Paul Niehans
Clarens

# Die endokrinen Drüsen des Gehirns

Medizinischer Verlag Hans Huber Bern

# Die endokrinen Drüsen des Gehirns

## Epyphyse
und
## Hypophyse

**Ein Blick in ein interessantes Gebiet**

von

**Dr. med. PAUL NIEHANS**

Chirurg F.M.H. der Klinik von Clarens und der Spitäler von Vevey und Montreux (Schweiz)

1938



Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern

In der Schweiz gedruckt — Imprimé en Suisse — Printed in Switzerland

Meinem verehrten Vater

Prof. Dr. Paul Niehans

in Dankbarkeit gewidmet.

# VORWORT.

Am Ärztetag in Vevey hielt ich einen Vortrag über die endokrinen Drüsen, speziell Epiphyse und Hypophyse und wurde von Kollegen gebeten, ihn zu veröffentlichen. Diesem Wunsche komme ich heute nach.

Ich bin mir wohl bewusst, dass es ein kühnes Unternehmen ist, ein Gebiet zu beschreiben, das täglich durch neue Forschungsresultate ergänzt wird. Zahlreiche Hormone, deren Existenz man kaum ahnte, sind in den letzten Jahren entdeckt worden, denn die Wissenschaft, getragen von Tausenden von Forschern, drängt mit elementarer Kraft vorwärts von Stufe zu Stufe stets höher, wo der Horizont weiter ist. Ihre glänzendsten Errungenschaften sind nur Marksteine auf dem Weg zur Wahrheit.

Ich bitte daher, die vorliegende kleine Arbeit nur als einen Blick in ein hochinteressantes Gebiet zu bewerten, als eine Art Bilanz 1938.

Was hier geschrieben steht, wird rasch überholt sein. Um so besser.

# Einleitung.

Der Beginn unserer Existenz ist mikroskopisch klein: Eine Verbindung zweier Zellen, die beide Protoplasma, Kern und anorganische Substanzen enthalten. Der Kern bildet ein Mosaik von Chromosomen und Genen.

Nach der Befruchtung vollziehen sich zahllose Zellteilungen und in 9 Monaten ist der kindliche Organismus vollendet.

In diesem bis ins feinste organisierten Zellenkleid hat jeder Zellverband, jedes Organ seine eigene Struktur und Aufgabe, so auch

**unsere innersekretorischen Drüsen.**

| | |
|---|---|
| Epiphyse: | ist die hormonale Bremse, |
| Hypophyse: | der hormonale Motor. |
| Schilddrüse: | sorgt für Jod-Verteilung, |
| Nebenschilddrüsen: | für Kalk-Verteilung. |
| Leber: | bildet rote Blutkörperchen in Verbindung mit dem Knochenmark. |
| Milz: | bildet weisse Blutkörperchen. |
| Nebennieren-Rinde: | ist die Drüse der Kraft, Wärme und des Schutzes vor Infektion. |
| Nebennieren-Mark: | fördert die Zucker-Abgabe an die Blutbahn und steigert den arteriellen Gefässmuskel-Tonus. |
| Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse: | füllen die Leberdepots mit Blutzucker. |
| Plazenta: | dient als Speicher für die Entwicklung des Embryo. |
| Thymus: | als Speicher für die Entwicklung während der Jugendzeit. |
| Männliche Keimdrüsen: | prägen Männlichkeit, bilden Spermatozoen und schaffen Energie, Ausdauer und soliden Knochenbau. |
| Weibliche Keimdrüsen: | bilden Weiblichkeit, erzeugen Eier und führen zu Sanftmut, Geduld und Formen-Schönheit, |

usw.

Hormonale Einflüsse beherrschen also: Skelettbau, Muskelwachstum und Geschlechtsentwicklung, Haut, Unterhaut-Zellgewebe und Nervensystem, Blutbildung, Zirkulation, Verdauung und Harnausscheidung usw.

Aber das physiologische Leben ist nicht so schematisch, wie wir es eben gezeichnet haben.

Wohl hat jede innersekretorische Drüse ihre eigene Aufgabe, sie bleibt aber mit den anderen Drüsen des endokrinen Systems eng verbunden. Daher löst jeder hormonale Einfluss eine Kettenwirkung aus.

Die Zucker-Abgabe ans Blut z. B. wird von der Hypophyse beordert und vom Nebennieren-Mark ausgeführt.

Der überflüssige Blut-Zucker wird aber prompt wieder auf Befehl der Hypophyse von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse in die Leberdepots eingelagert.

Unter sich sind Nebennieren-Mark und Inselzellen Antagonisten, dienen aber einem höheren Zweck: die durch tägliche Arbeit bedingten tausendfachen Schwankungen des Blutzuckergehaltes auszubalancieren und so den Blutzucker stetsfort auf physiologischer Höhe zu erhalten.

## Der gewaltige Einfluss innersekretorischer Drüsen auf Körper, Geist und Seele.

Was den K ö r p e r anbelangt, so können wir dies besonders schön an Axolotln beobachten:

Spritzt man diesen Wassertieren mit ihren Kiemen und mächtigen Ruderschwanz nur ein einziges Mal eine kleine Menge Schilddrüsen-Hormon ein, so verwandeln sie sich in 10—14 Tagen vollständig in Landtiere. Das ganze Skelett bildet sich um, Lungen entwickeln sich und Kiemen und Ruderschwanz verschwinden. Eine Spur Thyroxin und der Körperbau des Tierchens ist vollständig verändert!

G u t f u n k t i o n i e r e n d e i n n e r s e k r e t o r i s c h e D r ü s e n schaffen:

Grosse, schlank gewachsene (Hypophyse), hochintelligente (Schilddrüse), stets ruhige (Nebenschilddrüse), kraftstrotzende (Nebennieren-Rinde), jugendfrische (Keimdrüsen) Menschen.

Eine Überfunktion innersekretorischer Drüsen dagegen entwickelt übergrosse, abgemagerte, stets aufgeregte, schweisstriefende Patienten.

Arbeiten z. B. die kleinen Nebenschilddrüsen zu stark, so wird unser Kalk an falschen Stellen abgelagert. Es bilden sich Steine in den verschiedensten Organen, eine zarte Haut kann sich in einen Schuppenpanzer verwandeln, während unser Knochengerüst ausgehöhlt wird, bis es zusammenbricht.

Eine Unterfunktion der innersekretorischen Drüsen endlich schafft: Zwerghafte, fettreiche, langsame, verkrampfte, stets fröstelnde, schwächliche, früh alternde Menschen.

Ist z. B. die Fettverbrennung gestört, so werden die Fettansammlungen zur Qual und die Bewegungen fast unmöglich. Da die Welt für solche Leiden mehr Spott als Mitleid kennt, so verbergen sich solche Patienten vor den Blicken der Menschen, wenn sie nicht genötigt sind, sich fürs tägliche Brot auf Jahrmärkten einer schaulustigen Menge zu zeigen.

Eine Disharmonie im endokrinen System lässt aber nicht nur den Körper leiden und wie bei basophilem Hypophysen-Adenom zum Monstrum werden, sondern kann auch dem Geist jede Entwicklungsmöglichkeit rauben.

Denn die Umwelt, die sich den staunenden Augen des Neugeborenen offenbart, muss allmählich auskundschaftet werden.

Das Kind mit normalen Drüsen ist genau registrierend, und Jahr für Jahr erweitert sich sein Horizont: Kinderstube, Elternhaus, Heimat, Welt, Weltall. In seinen Gesichtskreis treten neben Eltern und Geschwistern, Verwandte und Bekannte, und bald fremde Menschen, Vertreter anderer Länder, deren Sprache es nicht versteht. Stets neue Eindrücke überraschen das sich entwickelnde Gehirn und mit 1000 Fragen sucht es seinen Wissensdurst zu stillen.

Zu dieser Entwicklung braucht das Kind täglich Spuren von Schilddrüsen-Hormon. Fehlen sie, so kann es keine Erfahrungen sammeln, sich nicht entwickeln und bleibt trotz bester Lehrgelegenheit ein Idiot.

Mongoloïde oder kretine Kinder sind aufs Betteln angewiesen, wenn ihnen nicht mitleidige Menschen Nahrung und Unterkunft gewähren.

Noch viel wichtiger als Körper und Geist ist die s e e l i s c h e Entwicklung.

Es gilt im Kind den Sinn für Wahrheit, Aufrichtigkeit und Gerechtigkeit zu wecken, die Freude an Schönheit in Farben, Gestalt und Tönen zu pflegen und das erwachende religiöse Fühlen der Kinderseele zu achten; andererseits das Kind vor Ungerechtigkeit und Roheit zu schützen, denn unsere Erlebnisse stehen in einem geheimnisvollen Zusammenhang mit unserer Wesensart.

Schwer ist das Los derer, die durch endokrine Störungen aus dem seelischen Gleichgewicht gehoben werden.

Die Krisen der Pubertät wie die revolutionäre Periode der Übergangs-Jahre stehen unter dem direkten Einfluss hormonaler Kräfte.

Die gleiche Frau, die sich voll inneren Glücks einst ihrem Verlobten anvertraute, die Jahrzehnte lang ihren Gatten liebte und ihm treu zur Seite stand, die zärtlich für ihre Kinder sorgte, wird ungeduldig, herrschsüchtig, hart und unerträglich für ihre Mitmenschen, unzufrieden mit sich selbst, und tief unglücklich. Wir haben nicht das Recht, solche Leiden nur mit dem Worte «nervös» zu brandmarken, weil wir wissen oder wissen sollen, dass dieses Elend durch eine Störung im endokrinen Gleichgewicht ausgelöst wird, und dem Opfer gegen seinen Willen ein ihm bisher völlig fremdes Temperament aufzwingt.

Auch die Tragik derer ist endokrin bedingt, die sich eines Tages durch die untrüglichen Zeichen einer Effeminierung oder eines Virilismus bewusst werden, dass ihre geschlechtlichen Grundlagen ins Schwanken geraten, und sie nun unwiderstehlich zur Homosexualität oder zur lesbischen Liebe getrieben werden bei vollem Bewusstsein, dass sie sich ins unrichtige Lager verirren.

So sind neben Körper und Geist auch unser Charakter, unsere Stimmungen, unsere Lebensfreude und unser Gemüt der Ausdruck, das Spiegelbild unserer hormonalen Kräfte.

Ja ich gehe so weit, zu behaupten, dass unsere innersekretorischen Drüsen nicht nur auf unser eigenes Schicksal, sondern auch auf den G a n g d e r W e l t g e s ch i c h t e von unberechenbarem Einfluss sind.

Wenn grosse Denker ihr Schilddrüsen-Hormon bis zur Neige trinken, wenn der Olympia-Sieger den letzten Tropfen Cortin verwendet, um sein Ziel als erster zu erreichen, wenn Reichtum an Keimdrüsen-Hormon nicht nur einen Casanova, sondern auch Künstler und Helden schafft, wenn wir bedenken, dass mehr oder weniger Schilddrüsen-Hormon, also eine rein quantitative Ab-

stufung, den Unterschied zwischen einem Genius und einem Idioten prägt, dann verstehen wir den gewaltigen Einfluss der endokrinen Drüsen auf das Leben der Menschen.

Endokrine Drüsen machen aus uns: Riesen oder Zwerge, feinfühlende oder stumpfe Menschen, Künstler oder Alltags-Leute, tapfere Streiter oder Feiglinge, Diktatoren oder Effeminierte.

Hätte man Napoleon frühzeitig kastriert, so wäre aus dem genialen, stets vorwärts drängenden Feldherrn ein harmloser, ruhiger, friedlicher Eunuch geworden, und die Weltgeschichte hätte heute ein anderes Bild.

Und wären dem letzten Franzosen-König rechtzeitig frische Keimdrüsen eingesetzt worden, seine Schweizergarde wäre nicht massakriert, und die Köpfe seiner Getreuen nicht mit der Guillotine vom Leibe getrennt worden.

Der weisse Mann hat die Weltherrschaft an sich gerissen nicht weil er weiss ist, sondern weil er stärkere Nebennieren-Rinden, d. h. Drüsen der Kraft besitzt, die gleichzeitig auch depigmentieren.

Diese Drüsen sind bei der gegen den harten Norden hin wohnenden weissen Rasse durch Generationen hindurch entwickelt worden.

## Die enge anatomische und funktionelle Verbundenheit der endokrinen Hirndrüsen: Epiphyse und Hypophyse mit den vegetativen Zentren des Thalamus.

Hormone finden wir in der ganzen lebenden Natur. Eine hormonale Steuerung besitzen selbst Tiere ohne Nervensystem.

Nur höhere Tierarten und der Mensch haben eine doppelte Regulierung: eine hormonale und eine nervöse, die sich gegenseitig beeinflussen können.

Nach Berblinger, Calvet, Pastori sind Epiphyse wie Hypophyse Doppeldrüsen mit je einem sekretorischen und einem nervösen Anteil.

Nach Roussy wird die Epiphyse vom Epithalamus,
die Hypophyse vom Hypothalamus geleitet.

Epithalamus und Hypothalamus sind wieder unter sich durch Nervenfasern eng verbunden.

Der Hypothalamus enthält sekretionsanregende Zentren für alle Drüsen, die von der Hypophyse beherrscht werden. Er besitzt

zahllose Nervenfasern, die von allen Seiten kommen, um sich dort zu treffen und zu verbinden: Optische, akustische, Geruchs- und Geschmacks-Fasern, ferner sensible Fasern für Berührung, Wärme, Schmerz, solche die vom Kleinhirn und andere, die von der Grosshirn-Rinde kommen. Auch unser seelisches Leben scheint dort Berührungspunkte mit den vegetativen Funktionen unseres Organismus zu haben.

Die Architektur des Thalamus ist sehr kompliziert, der Hypothalamus enthält über 40 Zellagglomerationen (Kerne) und mehr als 30 Nervenbündel. Kerne für Pigmentierung, Gebärmutter-Kontraktion, Blutdrucksteigerung, Zucker-, Salz-, Fett-, Wasser-, Wärme-Regulation, Adrenalin-Sekretion, Skelettwachstum, Eingeweidetätigkeit, Schlaf und Wachen usw.

Die Hypophysen-Hormone werden teils an die Blutbahn abgegeben, teils diffundieren sie in die Neuro-Hypophyse (Hinterlappen) und gelangen von dort durch das Nervenbündel des Stiels in die Cerebrospinal-Flüssigkeit und zu den entsprechenden Zentren des Hypothalamus. Diese endonervöse «neurokrine» Sekretion wurde speziell von Camus, Collin, Cushing, Goetsch, Herring, Livon, Masson, Stendall u. a. studiert. Fielding und Popa haben ein eigenes Gefäßsystem beschrieben, welches das Hypophysen-Kolloid nach dem Hypothalamus führt.

Der Hypophysen-Stiel, der sogenannte 13. Hirnnerv, bildet die Verbindungsbrücke der beiden Systeme.

Wird die Hypophyse entfernt oder der Hypophysenstiel gequetscht, oder das Infundibulum abgetrennt, so verliert die Cerebrospinal-Flüssigkeit ihre Wirkung, ein Beweis, dass die Hormone von der Hypophyse her einwandern.

Die basalen Hirnzentren erhalten also hormonale Impulse und senden ihrerseits direkte nervöse Impulse aus, die bei der Regulation der innern Sekretion eine grosse Rolle spielen, wenn auch Carrel bewiesen hat, dass eine ihrer Nerven beraubte Drüse trotzdem sezernieren kann.

Eisler und Schittenhelm haben durch chemische Verfahren nachgewiesen, dass Hypophysen-Hormone sich auf dem Hypothalamus fixieren und nach Roussy haben alle Hormone Affinitäten zu ihren spezifischen Zentren des Nervensystems.

Diese engen Beziehungen zwischen der Hypophyse und dem Zentralnervensystem bringen es mit sich, dass eine hormonale Erkrankung der Hypophyse sekundär die Hypothalamus-Kerne in Mitleidenschaft bringen kann und umgekehrt.

So sind die Hormone nicht nur imstande, auf dem Blutweg gewisse Organe direkt zu beeinflussen, sondern auch das zentrale wie das periphere Nervensystem anzuregen, was sich besonders deutlich an den nervösen und psychischen Begleiterscheinungen bei einer Überfunktion der Schilddrüse (Basedow) zeigt.

Auch die konzentrierte Cerebrospinal-Flüssigkeit wirkt wie Hypophysen-Hinterlappen-Hormone auf Blutdruck, Iris, Blase, Darm (Cushing, Goetsch 1910) und Gebärmutter (Dixon 1923).

Klinisch können sich Schädigungen der Hypophyse, des Stiels wie des Hypothalamus in gleicher Weise prägen, z. B. Fettansatz, Glykosurie*), Genital-Atrophie, Polyurie sowohl hypophysär wie hypothalamisch bedingt sein.

Unser Organismus besitzt also:

ein direkt wirkendes neuro-vegetatives Nervensystem,
ein auf den Blutweg wirkendes Drüsen-System,
zentrale neuro-hormonale Bahnen von Hypothalamus zum Hypophysen-Mittel- und Hinterlappen,
ein zentrales hormono-neurales Gefäßsystem von der Hypophyse zum Hypothalamus,
einen peripheren neuro-hormonalen Mechanismus (Sympathicus, Parasympathicus) und
einen peripheren hormono-neuralen Mechanismus (denn gewisse Hormone können Nervenendigungen reizen).

Wenn wir ferner bedenken, dass die innersekretorischen Drüsen, obschon sie embryologisch wie anatomisch völlig verschieden aufgebaut und weitgehend spezialisiert sind, sich doch gegenseitig stark beeinflussen, und mit Roussy annehmen, dass auch die neuro-vegetativen Zentren gewisse Hormone sezernieren (zwischenzentrale Regulation), so kommt uns die Vielgestaltigkeit der neuroglandulären Verbindungen zum vollen Bewusstsein.

Zur Zeit sind wir noch weit entfernt, das Zusammenspiel von Hormonen und Nervensystem zu überblicken. Die Verbindung zwischen Drüsen und Nerven ist so intim, dass es klinisch oft sehr schwer ist zu erkennen, welches der Systeme die Krankheit auslöst.

---

*) Aschner hat 1912 und Camus und Roussy 1914 Fälle von Diabetes mellitus mit tuberalem Ursprung beschrieben. Zuckerstich.

Guglielmo wies auf die Glykosurie nach Schädigung des Tuber durch Basal-Frakturen, Syphilis, Tuberkulose, Enzephalitis und Tumoren hin.

Ein Diabetes mellitus kann somit durch Veränderungen des Tuber, der Hypophyse, der Nebenniere oder der Inselzellen bedingt sein.

## Hormone und Vitamine.

Auch dieses grosse Gebiet möchte ich nur streifen.

Hormone wie Vitamine und Fermente werden von Zellen gebildet und wirken in ausserordentlich kleinen Mengen*).

Bis heute sind die Wirkungen folgender Vitamine genauer studiert worden:

Vitamin A (Karrer), ein Abkömmling des Carotin (Provitamin), findet sich besonders reich in der Leber der Fische, auch in Butter, Eigelb, Vollmilch und Sahne, in grünen Pflanzen (Salat, Erbsen, Bohnen, Spinat) und Früchten (Orangen, Pfirsichen und Tomaten), ferner in gutartigen wie in bösartigen Tumoren (Vogt). Je zellreicher und bösartiger eine Geschwulst ist, desto höher ist ihr Gehalt an Vitamin A.

Es fördert den Stoffwechsel, den Appetit, das Wachstum und die Schilddrüsentätigkeit.

Mangel an Vitamin A vermindert die Resistenz von Haut und Schleimhaut und verursacht Keratomalacie, Xerophtalmie, mangelhafte Narbenbildung, Hautexantheme, Katarrhe der Luftwege, Keratose des Gebärmutterhalses mit Leukorrhoe und Steinbildungen im Nierenbecken und Gallenblase.

Vitamin $B_1$ (Donat, Jansen)

findet sich in Pflanzen und Früchten (unpoliertem Reis, Bierhefe, Getreide-Keimlingen, Salat, Spinat, Rüben, Tomaten, Zitronen, Orangen und Pfirsichen).

Mangel an antineuritischem Vitamin $B_1$ führt zu Beriberi und zu den verschiedensten Neuritiden mit Spasmen und Paralysen sowie zu Gleichgewichtsstörungen.

Vitamin $B_2$ (Kuhn)

findet sich besonders in Hefe, Milch, Eiern, Nieren und Leber. Mangel an Vitamin $B_2$ hemmt das Wachstum.

Vitamin $B_3$ (Williams-Waterman)

findet sich reichlich in Hefe, Malz und Steinfrüchten.

---

*) Als es Windaus durch Bestrahlung von Ergotin mit ultraviolettem Licht gelang, ein antirachitisches Vitamin in reiner kristallisierter Form zu bekommen, reichte er an der Chemie-Dozenten-Tagung in Hamburg ein Röhrchen mit dem Präparat herum und sagte, dass diese winzige Probe weit über 1000 rachitische Kinder heilen könne. Im Tierversuch genügt 1/10 000 000 000 Gramm täglich, um eine rachitische Ratte in 10 Tagen zu heilen.

Mangel an Vitamin $B_3$ führt zu Gewichtsverlust und Wachstumsstillstand.

Vitamin $B_4$ (Reader)
ist noch problematisch.

Vitamin $B_5$ (Carter, Kinnersley, Peters)
findet sich in Hefe und Getreide.
Mangel an Vitamin $B_5$ führt zu Gewichtsverlust.

Vitamin $B_6$ (György)
findet sich in Hefe und Milch.
Mangel an Vitamin $B_6$ führt zu Pellagra, Desquamationen und Gangrän an Fingern und Zehen, sowie zu Haarausfall.

Vitamin $B_7$ (Centani)
findet sich in unpoliertem Reis.
Mangel an Vitamin $B_7$ führt zu Magen-, Darm-Störungen.

Vitamin C-Absorbid-Säure (Szent-Györgi)
findet sich in Gemüsen (Kartoffeln, Kohl, Radieschen, Paprika) und Früchten (Erdbeeren, Himbeeren, Zitronen, Orangen, Melonen, Ananas, Bananen, Tomaten), sowie in den Nebennieren.
Mangel an Vitamin C führt zu Skorbut, Schwellung der Gelenke, Blutungen, Zahn-Karies und schwer heilenden Knochenbrüchen, sowie zu Hämophilie, Schwangeren-Erbrechen und habituellem Abort.

Vitamin D (Windaus, Schenk)
findet sich im Lebertran, Milch, Butter und Eigelb.
Mangel an Vitamin D führt zu Störungen im Kalzium- und Phosphor-Stoffwechsel und schlechter Zahnbildung, zu Rachitis (besonders Vitamin $D_2$- und $D_3$-Mangel), Osteoporose, Osteomalaxie, Osteoarthropathie und schlechter Knochenbruchheilung.

Vitamin E
findet sich in animalischen (Milch, Eigelb, Fleisch) wie auch in pflanzlichen Stoffen (Getreide-Keimlingen, Kresse, Hafer, Gerste, Reis, Salat und Blättern).
Mangel an Vitamin E führt zu Unfruchtbarkeit. Beim Mann degeneriert das Keimepithel und es werden keine Spermatozoen

mehr gebildet. Bei der Frau kommt es wegen Plazentar-Schädigung zu Abort oder Totgeburt.

Vitamin F
findet sich in allen natürlichen Fetten.
Mangel an Vitamin F führt zu einer charakteristischen Dermatose (die sich beim Tier hauptsächlich am Schwanz zeigt).

Vitamin G
wird von den amerikanischen Vitamin-Forschern mit Vitamin $B_2$ identifiziert.

Vitamin H
findet sich in Hefe, Leber, Nieren.
Mangel an Vitamin H führt zu Haarausfall (bis zu völliger Kahlheit) und seborrhoeischen Hautausschlägen.

Vitamin J (v. Euler)
findet sich in Zitronen, Cassis und Holunderbeeren.
Es soll das Auftreten von Bronchopneumonien verhindern.

Vitamin K (Dam und Schönheyder)
findet sich in der Schweineleber, Tomaten, Wirsingkohl, gewissen Gramineen und Samen.
Mangel an Vitamin K bewirkt Störungen der Magenschleimhaut, verhindert die Blut-Koagulation und führt zu Blutungen und Anämie.

Gewisse Vitamine haben Bedeutung für die Entwicklung bestimmter endokriner Drüsen, und können in gewissen Fällen wechselseitig für Hormone eintreten. Wir haben aber bisher keinen Beweis, dass Vitamine Vorstufen der Hormone sind.

Man hat als Unterscheidungsmerkmal zwischen Hormonen und Vitaminen angegeben, dass Hormone vom Organismus selbst produziert werden, während Vitamine ganz oder hauptsächlich der Nahrung entstammen. Dann wären

Vitamin A (falls es in der Leber entsteht*) und

*) Das fettlösliche Wachstums-Vitamin A wird nach Abderhalden nicht mit der Nahrung (Milch, Rahm, Eier, Rüben, Leber) aufgenommen, sondern vom Organismus aus bestimmten Carotinen mit $\beta$-Struktur wahrscheinlich in der Leber gebildet.

Vitamin C (das z. B. von der Ratte selbst gebildet wird) und
Vitamin D (wenn es von der Haut stammt)
nicht Vitamine, sondern Hormone.

Uns interessieren hier speziell Vitamine, die zu den Hormonen enge Beziehungen unterhalten.

Das Provitamin A (Carotin) finden wir in der Nebennieren-Rinde.

Das Vitamin A kommt im Tierreich in vier Strukturen vor: $\alpha$ Carotin, $\beta$ Carotin, $\gamma$ Carotin und Kryptoxanthin.

Es ist ein Antagonist des Schilddrüsen-Hormons, während umgekehrt Thyroxin die wachstumsfördernde Wirkung des Vitamin A aufhebt.

Überfluss an Vitamin A führt zu Exophtalmus.

Bei Mangel an Vitamin A leiden die Keimdrüsen (Unterfollikulinisierung, mangelhafte Ovulation), die Plazenta und die Nebennieren*), während die Schilddrüsen sich entwickeln.

Das Vitamin B, zu dem mehrere «Wachstums-Vitamine» gehören, hat Beziehungen zum Hypophysen-Vorderlappen.

Mangel an Vitamin B führt zu Schilddrüsen-Thymus- und Keimdrüsen-Atrophie, dagegen zu Nebennieren-Hypertrophie (Bablet, MacCarrison, Noël, Verzar).

Mangel an antineuritischem Vitamin $B_1$ (Beriberi) wird auch mit Cortin geheilt.

Da Vitamin $B_1$ auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel wie Insulin wirkt, so hat man versucht, dieses Vitamin im Kampf gegen die Zuckerkrankheit zu verwenden.

Vitamin C (Ascorbid-Säure) hat Beziehungen zur Nebennieren-Rinde, wo wir es vorfinden.

Vitamin D: Wird Ergotin mit ultraviolettem Licht bestrahlt, so geht es in Vitamin D über, das antirachitisch wirkt, d. h. die Kalzium- und Phosphor-Aufnahme aus dem Darm steigert und das Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphor regelt, welches auch durch Nebenschilddrüsen-Hormon beeinflusst wird.

Nach Abderhalden ist die Haut die Bildungsstätte des Vitamin D, das unter dem Einfluss ultravioletter Strahlen der Sonne aus Ergosterin entsteht.

---

*) Man hat deshalb Vitamin A bei der Addisonschen Krankheit zugeführt.

Bei Vitamin D-Mangel sehen wir Rachitis, bei Vitamin D-Vergiftungen dagegen ähnliche Symptome wie bei Nebenschilddrüsen-Überfunktion.

Vitamin E und die Hypophysen-Prolane haben gleichartige Wirkung: Wachstum der Geschlechtsorgane und Eintreten des Brunstzyklus.

Der Ausfall von Vitamin E (wie auch von fettlöslichem Wachstums-Vitamin A Coward) wird durch Hypophysen-Vorderlappen-Transplantation geheilt.

Vielleicht ist Vitamin E eine Vorstufe der Prolane (Verzar) und des Wachstums-Hormons der Hypophyse.

All dies zeigt uns die engen Beziehungen zwischen gewissen Hormonen und Vitaminen, und wir hoffen, dass die Forschung der nächsten Jahre uns auch hier mehr Einblick gewährt.

## Hormone und Heredität.

Die Gesetze der Heredität:

Mendel, ein österreichischer Mönch, hat im Klostergarten an Bohnen die Gesetzmässigkeit des Nachwuchses studiert, die Resultate zusammengestellt und 1866 bekanntgegeben. Doch die Professoren jener Zeit interessierten sich nicht für die Bohnen-Kulturen eines Abtes und legten die Berichte beiseite.

Erst 1900, als man sah, dass auch die Eigenschaften der Tiere sich nach Mendel'schen Gesetzen vererben, erkannte man den hohen Wert seiner Beobachtungen.

Heute kennt der Hundezüchter mit verblüffender Bestimmtheit Art und Aussehen des erwarteten neuen Wurfes.

Die Zelle als Träger der Heredität:

Der Baustein des Organismus, die Zelle, enthält Cytoplasma und Kern. Beide Elemente können getrennt leben, aber die Zelle ohne Kern arbeitet nicht und regeneriert auch ihre Verletzungen nicht mehr.

So bilden Zelle und Kern eine biologische Einheit, genau wie auch der bunte Zellenstaat eines Organismus eine biologische Einheit bildet.

Unser ganzes Erbe wird durch die väterliche und mütterliche Zelle übertragen, aus denen alle unsere Zellen hervorgehen.

Das Cytoplasma ist nach Brachet der Erbträger für die Spezies, also mehr allgemeiner Art.

Der Kern, im Ruhezustand homogen, zeichnet sich bei Zellteilung oder Zellverletzung in mikroskopisch sichtbaren Figuren (Chromosomen), die ihrerseits wieder eine Mosaik von kleinsten, bis zu 5000 hintereinander liegenden Einheiten (Chromomeren), unseren speziellen Erbanteilen (Gene) enthalten.

Die Zahl der Chromosomen sind für jede Pflanzen- oder Tierart konstant und variieren nur bei verschiedenen Spezien oder bei pathologischen Zuständen. Wir kennen heute die Chromosomen-Zahl von über 680 pflanzlichen und über 800 tierischen Arten. Ihre Zahl variiert zwischen 2 bis 30 und mehr Chromosomen-Paaren der verschiedensten Formen. Jeder Typ ist also doppelt vertreten, mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen, die im Moment der Befruchtung paarig werden (neuer weiblicher Organismus) oder sich auch nicht verdoppeln (neuer männlicher Organismus).

Der männliche Mensch hat 47, der weibliche 48 Chromosomen. Wir können die Chromosomen und sogar ihre Gene im Mikroskop erkennen.

Jedes Chromosom besitzt seine eigenen Gene, die Erbträger von charakteristischen Eigenschaften derselben Rasse. Wie ihre Zahl, ist auch ihre Reihenfolge konstant.

Die Zellen aller Individuen gleicher Rasse besitzen also nicht nur die gleiche Zahl von Chromosomen (Spezies), sondern auch während ihres ganzen Lebens die gleiche Zahl und Anordnung der Gene innerhalb der Chromosomen (Rasse).

In der lebenden Natur kennen wir schon eine Unmenge von Genen (Rasse-Erbfaktoren). Z. B. bei der Fliege: Drosophilia, deren Zellkerne nur vier Chromosomen bergen, sind uns 400 solche Vererbungs-Einheiten bekannt: Gene für Form und Koloration der Augen, Kerbung und Ornamentierung der Flügel, Menge und Art der Behaarung usw.

Es gibt Gene, welche andere verstärken oder abschwächen, z. B. bei Mäusen die graublaue Farbe in schwarz überführen, bei Blumen das Rot in Purpur verwandeln oder umgekehrt in Fleischfarbe abschwächen, wie es Gene gibt, die Farben verteilen, also buntscheckig machen, z. B. Mäuse nicht hellgrau, sondern grau und weiss, Kühe nicht grau, sondern schwarz und weiss, nicht hellbraun, sondern braun und weiss zeichnen, am schönsten bei Leoparden und Tigern.

Durch richtige Kreuzung können wir bei der Nachkommenschaft die Farben oder Zeichnungen ändern.

Es gibt schwache «rezessive» Gene und starke «dominierende» Gene. Ein Mischling hält somit selten die genaue Mitte zwischen Vater und Mutter.

Blonde, gelbe oder rote Haare haben, wie blaue Augen, oder weisse, gelbe, rote Haut ein schwaches Gen,

braune oder schwarze Haare, Augen oder Haut ein dominierendes Gen,

glatte Haare ein schwaches,
krause Haare ein starkes Gen,
Locken sind Zwischenstadien.

Das Gen des Pigments ist dominierend. So ergeben Ehen zwischen schwarzen und weissen Rassen dunkelfarbige Kinder mit krausem Negerhaar, mitunter ein Streifen glattes Haar, wenn ein Gen der Verteilung mit im Spiele ist.

Das Gen des Albinismus, wie auch der Hämophilie ist beim Menschen rezessiv, bei Eisbären und Hühnern das Weiss dagegen dominierend.

Gene können sich in ihrer Wirkung mitunter addieren, z. B. kann der Nachwuchs grösser werden als beide Eltern es waren.

Es gibt auch Erbanteile, die in der einen Generation dominierend hervortreten und in der nächsten rezessiv versteckt sind.

Sowohl normale wie pathologische Eigenschaften können erblich sein.

Wir können kraftvolle, aber auch minderwertige Drüsen in unserer Keimanlage mit auf den Lebensweg bekommen und kennen Basedow-Familien, hereditäre Spasmophilie wie Addisonsche Krankheit, Hyper- oder Hypo-Genitalismus, ferner wiederkehrende Formen von Dystrophia adiposo-genitalis und Lipodystrophie.

Diese Krankheiten sind tief eingewurzelt, aber bei dem Stand der heutigen Wissenschaft trotzdem beeinflussbar.

Im Pflanzenreich gelingt es uns, Blumen und Bäume zu veredeln, und auch im Tierversuch lässt sich die Entwicklung hochgradig beeinflussen:

Entfernt man z. B. einer Kaulquappe die Schilddrüse, so wächst sie als Kaulquappe weiter, kann sich aber nicht in einen Frosch umwandeln, es sei denn, dass wir ihr Schilddrüsen-Hormon einspritzen.

Die Eier des Fisches «Fundulus» entwickeln sich im Salzwasser zu Larven und bilden normalerweise zwei Augen, fügt man jedoch dem Wasser Magnesium-Chlorid zu, so entwickelt der Fisch nur ein einziges, grosses, zentral gelegenes Auge.

So sehen wir, dass nicht nur Heredität, sondern auch Hormone und Nahrung einen gewaltigen Einfluss auf die Lebewesen haben.

Warum sollte es beim Menschen anders sein?

Die Entwicklung des Sprösslings im Mutterleibe ist für die kurze Zeit von 9 Monaten ganz gewaltig, alle Organe werden angelegt.

Bei einer hormonalen Störung kann jedoch ein Kind von mongoloïdem Typ geboren werden.

Auch nach der Geburt können äussere Einflüsse eine noch so gute hereditäre Anlage stören.

Fehlt Jod in Wasser oder Nahrung, so schwillt die Schilddrüse und liefert trotzdem nicht genügend Hormon. Schliesslich verändert sie sich krankhaft und ihr Träger wird myxödematös.

Heredität ist die biologische Grundlage, auf welcher der Mensch aufbaut, aber auf sie folgt die Entwicklung, bald unterstützt, bald im Kampfe gegen die Einflüsse der Aussenwelt.

Denn tatsächlich entwickeln sich Zwillinge desselben Eies, also mit gleicher Erbanlage, auch bei gleicher Erziehung trotzdem verschieden. Im Kindesalter können sie sich noch ähnlich sehen, als Greise werden sich ihre Wege sehr weit voneinander entfernt haben. Denn die Jahre schreiben sich ein und bereichern unsere Erfahrung. Jeder schreibt seine eigenste Geschichte und prägt seine Persönlichkeit, die sich je länger je mehr von andern unterscheidet.

Die Eigenart verbleibt während des ganzen Lebens, trotzdem sie sich stetsfort modifiziert und neuen Verhältnissen anpasst, genau wie auch der Körper einheitlich bleibt, obschon sich seine Zellen ständig ersetzen.

## Hormon-Sekretion.

Gewisse Drüsen arbeiten mehr kontinuierlich, andere mehr zyklisch, und da sich die endokrinen Drüsen gegenseitig synergistisch oder antagonistisch beeinflussen, so löst jede Hormon-Abgabe eine Kettenwirkung aus.

Die Schwellenwerte einer normalen Hormon-Sekretion der verschiedenen Drüsen in verschiedenen Altersstufen

bei Arbeit und Ruhe kennen wir noch nicht, wissen aber, dass der Organismus im Urin und Stuhl ausscheidet, was er zuviel hat und so bestrebt ist, den Hormon-Gehalt des Blutes auf physiologisch richtiger Höhe zu erhalten.

Hormon-Überfluss können wir also im Urin ablesen, während ein Hormon-Mangel direkt nur durch den Blutbefund festgestellt werden kann.

Gewöhnlich beurteilen wir eine hormonale Störung sehr primitiv nur nach ihrer klinischen Erscheinung und vergessen, dass uns noch andere wichtige diagnostische Mittel zur Verfügung stehen, z. B.

eine Röntgen-Aufnahme der Sella turcica zur Erkennung der Grösse des der Hypophyse zur Verfügung stehenden Raumes und eventueller Kalkeinlagerungen. Karzinome und alveoläre Sarkome greifen oft dieses Knochengehäuse an und können so im Röntgenbild erkannt werden.

Der Augenbefund: Bitemporale Hemianopsie und Stauungs-Papille orientieren uns über eventuelle Druckerscheinungen einer vergrösserten Hypophyse.

Physikalische Methoden registrieren den Grundumsatz, Stärke, Zahl und Qualität des Pulses, Blutdruck, Gebärmutter-Kontraktionen, Diurese usw.

Chemische Analysen geben u. a. Aufschluss über den Zucker- und Kalkgehalt des Blutes und deren Ausscheidung im Urin.

Biologische Untersuchungen von Blut und Urin geben Einblick in die hormonalen Verhältnisse. Man erkennt z. B.:

Epiphysen-Hormon an der Verzögerung der Metamorphose von Amblyostomen,

Wachstums-Hormon am Riesenwuchs junger Ratten,

Hypophysen-Prolan A an der Reifung Graafscher Follikel in jugendlichen Eierstöcken,

Hypophysen-Prolan B an der Bildung von Gelbdrüsen in jugendlichen Eierstöcken,

Rot-Hormon am Erscheinen des Hochzeitskleides der Elritze,

Schwarz-Hormon an der Ausbreitung der Pigmentzellen des Frosches,

Oxytocin an der Zusammenziehung der Gebärmutter-Muskulatur,

Schilddrüsen-Hormon am Auslösen der Metamorphose bei Kaulquappen,

Cortin am Zusammenziehen der Pigmentzellen des Frosches,
Adrenalin an der Wirkung auf die glatten Muskelfasern des eunukleierten Froschauges,
Männliches Leydig-Hormon am Wachstum des Hahnen-Kamms,
Weibliches Follikel-Hormon an den Brunstsymptomen ovarektomierter Nagetiere usw.

Auch die Abwehr-Ferment-Reaktion von Abderhalden ist von grosser diagnostischer Bedeutung. Spezifische Abwehr-Fermente entwickeln sich bei Störungen endokriner Drüsen, bei Bildung von Plazenta (Schwangerschafts-Diagnose von Abderhalden), wie auch bei gutartigen und bösartigen Tumoren, während der glatte Verlust von Drüsen (z. B. Kastration) keine Abwehr-Fermente bildet.

Histologisch zeichnet sich eine stärkere oder schwächere Hormon-Sekretion in typischen Bildern. Hohe zylindrische Drüsenzellen produzieren reichlich Hormon, niedrige, abgeplattete Drüsenzellen, wie wir sie bei Tieren im Winterschlaf sehen, sezernieren fast kein Hormon.

Nur wenige Drüsen können, wie z. B. die Schilddrüsen, ihre Hormone speichern (daher sind Schilddrüsen-Präparate wirksam), die meisten enthalten nur Spuren, da ihr Hormon rasch in die Blutbahn übertritt.

Je mehr die Drüse arbeitet, desto weniger speichert sie. So sehen wir unter dem Mikroskop bei zylindrischen Schilddrüsenzellen das Kolloid kaum gefärbt und mitunter leere Stellen (Vacuolen), während es bei reduzierten Drüsenzellen eingedickt und daher gut gefärbt erscheint.

Der Hoden des geschlechtsreifen Hengstes sezerniert reichlich männliches Hormon, ist daher selbst arm an männlichen Hormonen, dagegen sezerniert er wenig weibliches Hormon und ist daher das Follikel-Hormon reichste Organ, das wir kennen. Er enthält 500mal mehr Follikel-Hormon als der Eierstock einer geschlechtsreifen Frau, der selbst hormonarm ist, weil er viel Follikel-Hormon abgibt.

Folglich ist bei starker Sekretion:
Die Drüse selbst hormonarm, das Blut dagegen hormonreich und es tritt auch reichlich Hormon in den Urin über,

bei schwacher Sekretion:
ist die Drüse selbst hormonreicher, das Blut dafür hormonarm, so dass meist kein Hormon in den Urin übertritt.

## Endokrine Behandlung.

Wenn ein guter Motor nicht funktioniert, so sieht der Mechaniker zuerst nach, ob der Benzinbehälter, der den Motor speisen soll, leer ist. Ganz ähnlich beim Menschen. Wenn ein normal gebautes und gesundes Organ nicht funktioniert, so ist es meist die Drüse, die dasselbe bedient, welche noch schlummert oder gelitten hat. Sie zu wecken, wenn nötig zu ersetzen, ist eine gebieterische Notwendigkeit.

Eine Unzahl müder, schwächlicher, dickleibiger, zurückgebliebener Jugendlicher, bei denen die volle Entwicklung einzelner Drüsen ausgeblieben ist und deren Zustand man früher als unbeeinflussbar glaubte, fallen in den Bereich wirksamer hormonaler Therapie, wie auch die vielen Fälle von vorzeitigem Erlöschen der Hormon-Produktion im Alter.

Allgemeine Massnahmen wie Gymnastik und Diät helfen nicht, hier müssen Energiequellen erschlossen werden.

Ein mangelhaftes endokrines Räderwerk gehört zur Reparatur in die Werkstatt des Endokrinologen und Chirurgen.

Die ganze Drüsen-Therapie gründet sich auf die Tatsache, dass die endokrinen Drüsen zoologisch unspezifisch sind, d. h. dass die entsprechenden Drüsen beim Menschen und beim Tier das gleiche Hormon sezernieren.

So arbeitet das die Pigmentzellen erweiternde Hormon, ob es aus der Hypophyse von Fröschen, Kröten, Schildkröten, Tauben, Hühnern, Enten, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Schweinen, Schafen, Ziegen, Ochsen, Pferden oder von Menschen stammt, genau gleich, und das Insulin ist wirksam, ob es vom Fisch, Rind oder Menschen kommt.

### Bei Überfunktion von Drüsen

kann eine Röntgen-Behandlung in Betracht kommen. Nach Schulze reizen schwache Dosen, während starke Dosen zerstören und so beruhigen.

Als medizinische Behandlung: Zufuhr von

Blut von Tieren, die man der entsprechenden Drüse beraubt hat. Z. B. bei Basedow: das Blut weisser Ziegen, denen man die Schilddrüse vorher entfernt hat. Oder

Milch von Tieren, denen man die entsprechende Drüse abgetragen hat. Z. B. bei Basedow: die Milch weisser, schilddrüsenloser Ziegen.

Die vielfach günstigen Resultate werden so erklärt, dass bei Tieren, welche man gewisser Drüsen beraubt hat, vikarierende Hormone im Blute zirkulieren und auch in Milch und Urin ausgeschieden werden. Solche Hormone beruhigen eine Drüse in Überfunktion.

Die chirurgischen Behandlungen:
Entfernung eines Reizes, der zu Hypersekretion führt,
Drosselung der Blutzufuhr,
Unterbrechung der Innervation,
Abtragung adenomatös entarteter Drüsenpartien,
Implantation antagonistischer Drüsen.

Überraschend günstige Resultate wurden mit der chirurgischen Methode sowohl bei gewissen Thyreo-Toxicosen, wie auch bei der Recklinghausenschen Krankheit erzielt.

**Bei Unterfunktion von Drüsen:**

Eventuell eine
Röntgenbestrahlung mit schwachen Reizdosen.

Richtige Ernährung: z.B. jodhaltige Meerfische bei Schilddrüsen-Mangel, kalkhaltiges Wasser bei Nebenschilddrüsen-Insuffizienz, Zink für Keimdrüsen.

Geeignetes Klima: Voralpine Lage mit Reichtum an Sonnenstrahlen kräftigt nicht nur die schwächliche Mutter, sondern lässt auch das Kind sich gesund entwickeln.

Medizinische Behandlung:
Kurze Zufuhr kleiner Hormondosen, um den geschwächten eigenen Drüsen eine Ruhepause zu gewähren.

Längere Hormon-Zufuhr oder starke Dosen schaden der eigenen ohnehin schon geschwächten Drüse.

Chirurgische Behandlung:
Womöglich Entfernung der Ursache, die zu Arbeitshemmung führt.

Vermehrung der Blutzufuhr (Doppler), oder
Drüsen-Transplantation zur Stärkung der leidenden Drüse.

**Bei Drüsenverlust:**

bleibt nur die Wahl zwischen einer
Hormon-Zufuhr auf Lebenszeit
(solche Dauerbehandlungen schaffen meist schwere Probleme auf sozial-finanziellem Gebiet), oder einer
Drüsen-Transplantation als Ersatz, wohl die wirksamste und dauerhafteste Methode.

## Medizinische Endokrino-Therapie.

Sie ist in der Regel **nicht** artspezifisch und wir unterscheiden zwischen:

Organ-Behandlung und Hormon-Behandlung.

### Organ-Behandlung.

Die unbewussten Kräfte der Natur sind dem menschlichen Hirn weit voraus. Instinktiv kennt das Tier den Wert hormonreicher Organe, Ratten fressen sie auf, und viele Tiere verschlingen nach der Geburt ihre eigene Plazenta.

Bei den Menschen ist die Verwendung tierischer Organe zu Heilzwecken so alt, wie die Heilkunst selbst. Vor Jahrtausenden schon verordneten die Inder frische Keimdrüsen männlicher Tiger gegen Altersschwäche und von Paracelsus stammt das Wort: «Milz heilt Milz, und Lunge heilt Lunge.»

Auch heute wird die Organ-Therapie verwendet, Martin berichtet über günstige Resultate bei Zufuhr frischer Drüsensubstanz, während B. Zondek schreibt: «Klinische und experimentelle Untersuchungen haben mich zu der Auffassung geführt, dass man mit den bisherigen organtherapeutischen Mitteln eine spezifische Substitutions-Therapie nicht treiben kann.» Immerhin kann man im Tierversuch bei kastrierten Ratten durch Verfütterung von menschlichen Eierstöcken den Zyklus auslösen.

Auch ist es für das Kind sicher günstig, wenn einer Kropf-Mutter während der Schwangerschaft gelegentlich frische Schilddrüse dargereicht wird.

### Hormon-Behandlung.

Sie hat den grossen Vorteil, dass sie jederzeit leicht ausführbar ist.

Bei richtiger Anwendung kann sie wertvolle Dienste leisten, wenn sich auch eine den stets wechselnden Bedürfnissen des Organismus ideal angepasste Drüsen-Sekretion durch noch so häufige Hormon-Zufuhr nur sehr unvollkommen ersetzen lässt.

Hormone können aus Drüsen, Blut, Urin, wie auch aus Plazenta, Cerebrospinal-Flüssigkeit, Speichel, Galle oder Stuhl gewonnen werden. Ist ihre chemische Struktur bekannt, so werden sie synthetisch hergestellt oder von anderen Gruppen künstlich abgespalten.

Im Kochschen Laboratorium wurden einige Tonnen von Stierhoden verarbeitet und einige tausend Hektoliter menschlichen Urins extrahiert.

Wegen der geringen hormonalen Ausbeute gut funktionierender Drüsen benötigen wir nach Laqueur 10,000 kg. Testis, um 1 gr. männliches Keimdrüsen-Hormon zu gewinnen, und

Butenandt gibt an, dass ca. 100 Millionen Hektoliter Harn nur 1 gr. kristallisiertes männliches Hormon enthalten.

F r i s c h e D r ü s e n - E x t r a k t e sind nicht immer leicht zu bekommen, da eine gesunde tätige Drüse meist hormonarm ist. Sezerniert eine Drüse mehrere Hormone, so ist es oft schwer, das gewünschte Hormon allein zu erhalten.

Solche direkt an der Quelle abgefangene Hormone, die sich im status nascendi befinden, sind jedoch ausserordentlich wirksam.

Von den Hormonen, die durch die Nieren ausgeschieden werden, ist uns nicht bekannt, ob sie in natürlicher oder veränderter Form abgehen. Wir wissen also nicht, ob U r i n - E x - t r a k t e den Drüsen-Extrakten entsprechen (Moore 1937).

Es kann sich hier vielleicht um Hormone handeln, die vom Organismus schon teilweise verbraucht worden sind, also um Hormone zweiter Qualität, die mehr als Reizstoffe wirken.

Jedenfalls sind die vom Testis gebildeten männlichen Hormone nach Freud, Laqueur und Münch nicht identisch mit denen, die im Harn ausgeschieden werden, und B. Zondek fand, dass der Saft von Ovarial-Follikeln stärker auf die Gebärmutter wirkt, als Follikel-Hormone, die aus dem Harn gewonnen werden.

Die mit grosser Kunst chemisch gereinigten, gespaltenen oder synthetisch hergestellten sogenannten k ü n s t l i c h «r e i n e n H o r m o n e» sind mit den natürlichen Hormonen kaum identisch.

So ist z. B. das natürliche Adrenalin optisch links drehend, das künstliche dagegen optisch inaktiv.

Bei den synthetisch hergestellten Hormonen können nach Ruzicka die kleinsten chemischen Modifikationen ihre Wirkung stark beeinträchtigen.

Nicht alle Ärzte sind daher überzeugt, dass die Kunststoffe, welche die Fabriken liefern, auch wirklich den physiologischen Hormonen entsprechen und misstrauen komplizierten Techniken, die lebende Stoffe in Tablettenform prägen oder in Ampullen einschliessen wollen.

Mauriac macht darauf aufmerksam, dass vielleicht die Hormone ihrer Drüsenzellen bedürfen, um als Regulatoren wirken zu können.

Damit Präparate leicht injizierbar werden, sind die Hormone immer mehr von ihren sogenannten Ballaststoffen gereinigt worden, «womit aber nach Laqueur gleichzeitig oft jede Wirksamkeit verloren ging». Die «reinsten» Hormone haben gar nicht immer die stärkste Wirkung.

Um die Hormone haltbar zu machen, müssen sie oft hochgradig gereinigt, filtriert, gekocht und abgekühlt werden, erhalten ferner Zusätze von Alkohol, Azeton oder Phenol. Und trotzdem spricht Novak 1937 noch von der «Unsicherheit der Präparate, die erwiesenermassen selbst bei kühler Aufbewahrung zum Verderben neigen».

Dennoch wollen wir der Hormon-Chemie dankbar sein für eine stattliche Zahl wirksamer Hormone wie z. B.:

| | | |
|---|---|---|
| Adrenalin | 1901 | von Aldrich und Takamine aus dem Nebennieren-Mark isoliert (1905 von Dakin und Stolz synthetisch dargestellt). |
| Thyroxin | 1915 | von Kendal aus der Schilddrüse isoliert (1927 von Harrington und Barger synthetisch dargestellt). |
| Oestradiol | 1921 | von Doisy aus dem Eierstock isoliert (1935 von Marker synthetisch dargestellt). |
| Insulin | 1922 | von Banting und Best aus der Bauchspeichel-Drüse isoliert. |
| Progesteron | 1934 | von Butenandt, Hartmann, Slotta, Wintersteiner aus der Gelbdrüse isoliert (1934 von Butenandt und Fernholz synthetisch dargestellt). |
| Testeron | 1935 | von David und Laqueur aus dem Testikel isoliert (von Butenandt und Ruczika synthetisch dargestellt oder abgespalten). |
| Corticosteron | 1937 | von Kendall und Reichstein aus der Nebennieren-Rinde isoliert (von Reichstein synthetisch dargestellt). |

wie auch für die Hypophysen-Hormone: Prolan, Prolactin, Intermedin, Oxytocin, Vasopressin usw.

## Die Wahl der Hormone.

Sie ist nicht immer einfach. Wir kennen heute z. B. drei isomere Follikel-Hormone ($\alpha$, $\beta$, $\gamma$), welche wohl die gleiche Zusammensetzung haben, in ihrer physiologischen Wirkung jedoch verschieden sind. Im Organismus der graviden Stute finden wir alle drei Follikel-Hormone.

Gewisse Drüsen sezernieren mehrere Hormone:

Die Hypophyse liefert, wie wir sehen werden, 25 verschiedene Hormone.

Wenn wir also Hypophysen-Substanz oder Extrakt verabreichen, so vergessen wir bitte nicht, dass wir dem Patienten eine ganze endokrine Apotheke zustellen.

Die männlichen Keimdrüsen produzieren:

2 männliche + 1 weibliches*) Hormon, und

die weiblichen Keimdrüsen sezernieren mindestens

2 weibliche + 1 männliches**) Hormon, ferner

nach Anselmino noch ein Stoffwechsel-Hormon und ich glaube durch Transplantation von Eierstöcken auf Bluter den Beweis erbracht zu haben, dass sie auch ein Koagulations-Hormon liefern.

Da diese Hormone verschieden wirken, müssen wir sie genau unterscheiden und eventuell zu kombinieren wissen, denn nicht nur ihre Anwesenheit im Organismus ist von grosser Bedeutung, sondern auch ihre P r o p o r t i o n.

Das physiologische Testis-Inkret vereinigt:

Sertoli-Zellen-Hormon
Leydig-Zellen-Hormon
Steinach F-Zellen-Hormon,

und zwar in jedem Lebensabschnitt in einer anderen Proportion.

Dies kompliziert sich noch dadurch, dass die Keimdrüsen zyklisch arbeiten und wir mit falsch gewählten Injektionen, z. B. bei der Frau mit Gelbdrüsen-Hormon-Injektionen in der Follikel-Hormon-Phase den normalen Ablauf eines Menstruations-Zyklus stören können.

## Tierexperiment und menschlicher Organismus.

Das Hormon von Menschen und von Tieren ist dasselbe und trotzdem können wir die Resultate der Tierexperimente, so wertvoll sie sind, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen.

*) Im Harn von Knaben, Männern und Greisen finden wir immer auch Follikel-Hormon und im Urin von Frauen stets männliches Hormon.

**) Bühler konnte 1933 bei einer Frau mit Hirsutismus eine tägliche Ausscheidung von 6—7 Kapaunen-Einheiten männliches Hormon nachweisen.

Bei Tieren, die rasch altern, sind die Zeitspannen kurz, während sich die endokrinen Krankheiten bei Menschen meist über längere Perioden hinziehen.

Den einzelnen Testorganen beim Tier: Hahnen-Kamm, Ratten-Samenblase usw. steht als therapeutische Einflußsphäre beim Menschen «der gesamte Organismus mit all seinen körperlichen und auch psychischen Funktionen gegenüber» (Steinach).

Dabei werden die Tierversuche meist auf gesunden statt auf kranken Tieren gemacht, trotzdem das Medikament für Patienten und nicht für Gesunde bestimmt ist.

Wir kennen wohl «Tier-Einheiten» als die minimale Menge, welche beim betreffenden jugendlichen Tier noch eine histologisch kontrollierbare Änderung hervorrufen kann, z. B.

| | |
|---|---|
| Phoxinus-Einheit | P.E. |
| Mäuse-Einheit | M.E. |
| Ratten-Einheit | R.E. |
| Hahnenkamm-Einheit | H.E. |
| Kaninchen-Einheit | K.E. usw. |

Aber schon das Verhältnis einer Tier-Einheit zur anderen ist nicht konstant. Gewöhnlich ist:

1 Ratten-Einheit = 2 Mäuse-Einheiten:

bei Prolan A dagegen ist die Ratten-Einheit kleiner als die Mäuse-Einheit.

Die «Menschen-Einheit» jedoch ist uns unbekannt, nicht einmal den normalen Hormon-Bedarf irgendeiner menschlichen Drüse kennen wir.

«Über die Frage, was an Hormonen wirklich im menschlichen Körper vorhanden ist, wissen wir nichts, nur etwas von ihrer Form im Harn, weniger über ihre Form am Ursprung, nichts von ihrer Form im Umlauf und in den Speichern und noch weniger als nichts von ihrer Form am Angriffspunkt» schreibt Laqueur.

Wir kennen weder die Quantität noch die «Umstände», in denen das Hormon wirkt.

«Eine sichere Menstruations-Dosis gibt es nicht» gesteht B. Zondek.

Selbst der Hormon-Vorrat in der Drüse ist nicht grundlegend, da, wie wir sahen, eine gut arbeitende Drüse hormonarm ist. So enthält das Ovarium einer Frau nach B. Zondek meist nur 0,4 % der täglich erforderlichen Follikel-Hormonmenge.

### Art der Hormon-Zufuhr.

Die meisten durch den Mund verabreichten, artfremden Hormone werden im Magen-Darm-Kanal zerstört, während Schilddrüsen- und Follikel-Hormone gegen Verdauungs-Enzyme widerstandsfähiger sind.

Von den Hormon-Injektionen sagt Asher: «Die Injektion eines einzelnen Hormons ist etwas Unphysiologisches».

Spritzen wir artfremde Hormone in die Blutbahn ein, so werden sie meist prompt wieder aus dem Kreislauf ausgeschieden.

Werden z. B. einem Kaninchen 2000 M.E. östrogenen Hormons eingespritzt, so sind sie nach 30 Minuten aus der Blutbahn verschwunden und nach 24 Stunden auch nicht mehr im Urin und den Geweben nachweisbar (Frank, Goldberger, Spielmann).

Ehrhard transfundierte Männern wie Frauen Schwangerenblut, also Plazentar-Prolan A + B. 24 Stunden später war ihr Blut wieder prolanfrei.

Spritzen wir Hormone subkutan oder intramuskulär ein, so werden die wässrigen Lösungen prompter als ölige Lösungen ausgeschieden, letztere daher vorgezogen.

### Wirkung der Hormon-Zufuhr.

Die endokrinen Drüsen geben ihre Hormone nur nach Bedarf an die Blutbahn ab und sezernieren selten maximal.

Die Keimdrüsen z. B. sind während der ganzen Jugendzeit vorhanden, ohne grössere Hormon-Mengen zu sezernieren, trotzdem sie es könnten und werden erst im physiologisch richtigen Moment von der Hypophyse geweckt.

Spritzt man einem Hahn männliches Hormon (Androsteron) ein, so entwickelt sich sein Kamm,

injiziert man ihm reichlich Follikel-Hormon, so bekommt er weibliche Federn,

injiziert man aber Urin, so wachsen Kamm und weibliche Federn, da der Harn männliche und weibliche Hormone enthält.

Geben wir männlichen Meerschweinchen reichlich Follikel-Hormon, so entwickeln sich ihre Brustdrüsen so stark, dass sie Junge säugen können.

Hormon-Einspritzungen rufen nicht nur eine Einzelwirkung, sondern immer eine hormonale Kettenreaktion hervor. Dabei wirken die gleichen Hormone auf jugendliche,

geschlechtsreife oder alternde, auf männliche oder weibliche Organismen verschieden.

Wird jugendlichen weiblichen Organismen reichlich Follikel-Hormon eingespritzt, so entwickelt sich die Gebärmutter, während die Eierstöcke geschädigt werden und die Eier degenerieren.

Wird einem geschlechtsreifen weiblichen Organismus Follikel-Hormon eingespritzt, so kommt es bis zur Brunst. Die Gebärmutter-Schleimhaut kann fünffache Dicke erreichen, die prägravide Umwandlung, wie sie für die Aufnahme des befruchteten Eies notwendig ist, bleibt jedoch aus und der normale, vom Hypophysen-Vorderlappen gesteuerte Zyklus wird gestört.

Wohl können wir durch sukzessive Zufuhr beider weiblichen Keimdrüsen-Hormone bei der Frau eine Menstruation auslösen, dann müssen wir aber von neuem Follikel-Hormon und Gelbdrüsen-Hormon zuführen, um eine zweite Menstruation zu erzwingen usw. Denn «wenn es der Ovarial-Therapie gelingt, Wachstum der Genital-Gewebe mit nachfolgender Menstruation herbeizuführen, so ist nur ein zeitweiliger Erfolg zu erwarten» (Allen). Durch solche hormonale Substitution leiden die eigenen Keimdrüsen. Wollen wir dies vermeiden, so müssen wir Hypophysen-Prolane injizieren, welche die Keimdrüsen stimulieren, mit der Zeit aber die Hypophyse schädigen.

Wird einem alternden weiblichen Organismus Follikel-Hormon eingespritzt, so kann es zu diffusen Gebärmutter-Blutungen kommen, jedenfalls gehen die Eierstöcke rapid zugrunde.

## Hormon-Mengen.

Nicht nur das Vorhandensein eines Hormons, sondern auch seine Menge im Organismus ist von entscheidender Bedeutung.

Hormone wirken meist in sehr schwachen Konzentrationen:

$^{1}/_{40}$ Milligramm Insulin kann ein Kaninchen hypoglykämisch machen,

$^{1}/_{1000}$ Milligramm Follikulin bei der Ratte einen Oestrus auslösen.

Wenn wir aber bedenken, dass verschiedene Organe desselben Körpers verschiedene Hormon-Mengen benötigen, so kompliziert sich die Sache.

Da jedes Organ seinen eigenen Hormon-Bedarf hat, so können Organe, die im Körper nebeneinander liegen, auf ungleiche Hormon-Mengen eingestellt sein, die noch Alters-Variationen un-

terworfen sind. Z. B. benötigt normalerweise nach Hansen die Prostata der Ratte nur 2—3 Vogel-Einheiten Keimdrüsen-Hormon pro Tag, während die Samenblasen der Ratte doppelter Mengen bedürfen, um ihre normale Struktur zu erhalten.

Beim Menschen sind die Reizschwellen der verschiedenen Organe nicht bekannt, folglich auch nicht die Ersatzdosen. Wie schon gesagt, kennen wir weder die Hormon-Mengen, welche von den verschiedenen Drüsen sezerniert werden und als Nutz-Hormon im Blute zirkulieren, noch was tatsächlich von den verschiedenen Organen verbraucht wird, sondern nur, was vom Körper ausgeschieden wird, und hier meist nur, was im Urin erscheint. Da auch dies wiederum individuellen, zyklischen, sowie durch Entwicklung und Alter bedingten Schwankungen unterworfen ist, so ist grösste Vorsicht bei Hormon-Zufuhr geboten, die ja ihrerseits wieder eine Kettenwirkung auslöst.

Nach Berblinger vernichten grosse Dosen von Hypophysen-Prolan bei männlichen Tieren die Spermatogenese und nach Lepine bei weiblichen Tieren die Befruchtungsfähigkeit (hormonal ausgelöste Sterilisation).

Nach B. Zondek kann durch fortgesetzte Darreichung grosser Hormon-Dosen jede «das Hormon produzierende Drüse funktionell schwer bzw. irreparabel geschädigt werden».

Dabei beobachten wir mikroskopisch kontrollierbare Entartungen.

Auch das Endresultat einer zu langen Stimulierung ist völlig negativ und ein solcher Organismus später schwer zu beeinflussen.

Weder Friedgood, noch Hertz und Kranes ist es am Meerschweinchen gelungen, den auf diese Weise geschädigten Grundumsatz wieder hochzubringen, oder den Erschöpfungszustand der Schilddrüse irgendwie zu modifizieren, selbst drei Monate nach Aussetzen der Injektionen nicht.

Aus diesen Tierversuchen geht mit Deutlichkeit hervor, dass eine Drüse nur kurze Zeit stimuliert werden darf. Wird eine leidende Drüse durch Hormon-Zufuhr nicht prompt zu neuem Leben wachgerufen, so geht sie, weil künstlich ausgeschaltet, an Inaktivitäts-Atrophie zugrunde, und die medizinische Endokrino-Therapie wird dann notgedrungen zu einer Behandlung auf Lebenszeit.

Schon Gagnon, Lee, Teel, Siebert und Smith haben gemeldet, dass bei längerer Zufuhr von schilddrüsenanregendem Hypophysen-

Hormon die maximale Reaktion zwischen dem 4. und 14. Tag von einer Depression abgelöst wird, wobei der Grundumsatz sogar unter das normale Mass sinken kann.

Auch eine Hypertrophie der Nebenschilddrüsen bleibt nach fortgesetzter Behandlung mit nebenschildrüsenanregendem Hypophysen-Hormon nicht bestehen. Dasselbe sehen wir bei Keimdrüsen, die längere Zeit stimuliert worden sind.

Moore schreibt 1937: «Eingespritzte männliche Keimdrüsen-Hormone sind keine Aktivatoren der Keimdrüse. Das Testikelhormon kann auf keinen Fall als ein stimulierender Faktor für eine allfällige Unterfunktion der Hoden angesehen werden.»

Da hormonale Zellen ihre Hormone nur nach Bedarf sezernieren und nicht speichern, so hemmt nach Kun und Steinach eine Zufuhr von männlichen Keimdrüsen-Hormonen die Sekretion von eigenen Keimdrüsen-Hormonen, aber auch von Hypophysen-Prolanen.

Nach Rivoir ist «die Zufuhr von Follikel-Hormonen nicht imstande, eine mangelhaft funktionierende weibliche Keimdrüse zu reaktivieren, denn es handelt sich um eine Ersatz-Therapie, welche die Eierstöcke nicht zur Tätigkeit anzuregen vermag».

Um aus diesem Circulus vitiosus herauszukommen, hat man versucht, durch Stimulation der Hypophyse das «eingerostete endokrine Räderwerk» wieder in Gang zu bringen.

Dies gelingt, die Keimdrüsen erholen sich meist rasch, die Hypophyse aber leidet, und unsere endokrine Zentrale kann so schwer geschädigt werden.

Nur bei Drüsen-Verlust bietet die entsprechende Hormon-Zufuhr dem leidenden Organismus ohne zu schaden einen Ersatz, bleibt jedoch eine Behandlung auf Lebenszeit.

## Bildung von Anti-Hormonen.

Die Beobachtung, dass nach längerer Hormon-Behandlung das vorerst günstige Resultat ins Gegenteil umschlägt, erklärten Anderson und Collip 1934 mit einer Bildung von spezifischen Anti-Hormonen und haben solche Stoffe im Blute von Versuchstieren nachweisen können.

Die Anti-Hormone sind von den in der Immunitätslehre bisher bekannten Antikörpern verschieden und werden von körpereigenen Hormonen gebildet, um zugeführte fremde Hormone zu bekämpfen.

Collip glaubt, dass alle Hormone im Blut von Anti-Hormonen begleitet werden. Nach Schilddrüsen-Hormon- und Insulin-Behandlung sind jedoch keine Anti-Hormone nachweisbar.

Bisher ist die Anti-Hormon-Bildung nach längerer Hormon-Abgabe bei Hypophysen-Hormonen, welche die Schilddrüsen, Nebenschilddrüsen, Milchsekretion, Keton-Körper-Bildung, Bauchspeichel-Drüsen und Keimdrüsen anregen, sowie bei Plazentar-Hormonen bekannt und mahnt zu grosser Vorsicht.

Andererseits haben wir in den Anti-Hormonen vielleicht ein ausgezeichnetes Mittel zur Behandlung einer Hypersekretion gewisser Drüsen, speziell der basophilen Zellen der Hypophyse z. B. eines hypophysär bedingten Basedows oder eines basophilen Hypophysen-Adenoms.

## Grundsätze der Hormon-Therapie.

Wenn wir Hormone zuführen, so bedeutet das «unter allen Umständen einen Eingriff, der für den Organismus nicht gleichgültig sein kann» (Abderhalden).

Unser Organismus arbeitet mit Spuren und gibt reine, wirksame Stoffe nur nach Bedarf ab. Tritt ein Hormon in grösserer Menge in Erscheinung, so ergreift der Organismus Gegenmassnahmen.

Wir sollen daher:

1. dem Organismus keine Hormone zuführen, die er zur Zeit im Urin ausscheidet, also schon im Überfluss zur Verfügung hat.
2. Frisch aus einer Drüse gewonnenes Hormon ist am wirksamsten. Von den Urin-Extrakten wissen wir nicht, ob sie ein verbrauchtes Ausscheidungs-Hormon enthalten, das qualitativ minderwertig ist, nur noch als Reizstoff wirkt oder sogar schadet. Dasselbe gilt für synthetische Hormone, deren chemische Formel mit der von Urin-Extrakten identisch ist.
3. Bei mangelhafter Drüsen-Funktion kann eine kurze Ruhigstellung der leidenden Drüse zu ihrer Erholung beitragen, während eine forcierte längere Inaktivität zu deren Ruin führt. Daher kurze Behandlung mit schwachen, in Öl gelösten Hormon-Dosen.

   Zur Kräftigung geschwächter Drüsen sind womöglich Hypophysen-Vorderlappen-Hormone zu verwenden, da sie die ihnen unterstellten Drüsen wecken und gewaltig stimulieren, während entsprechende Hormone nicht imstande sind, eigene Drüsen zu aktivieren.

4. Bei **Drüsen-Verlust** leistet die Hormon-Therapie als **Dauerbehandlung** auf Lebenszeit ausgezeichnete Dienste und hat nur soziale Bedenken. Eine Anti-Hormon-Bildung ist bei Drüsen-Verlust nicht zu befürchten.

Werden diese Grundsätze nicht beachtet, so birgt die Hormon-Therapie grosse Gefahren. Es ist begreiflich, dass Rivoire in der Presse Médicale die Frage stellt, ob überhaupt Hormon-Injektionen nicht mehr schaden als nützen, und

dass Carrel die Frage beantwortet, wenn er sagt: «Die Zufuhr chemischer Substanzen heilt keinen Kranken. Es genügt nicht, wenn wir mit Insulin die Symptome der Zuckerkrankheit unterdrücken. Insulin heilt den Diabetes nicht. Dieses Leiden wird erst besiegt, wenn es uns gelingt, die ungenügenden Pankreas-Zellen zu regenerieren oder zu ersetzen.»

Es ist daher verständlich, dass bei Verlust einer Drüse statt jahrelanger Hormon-Zufuhr versucht wurde, dieselbe durch Transplantation zu ersetzen, und damit kommen wir zur

## chirurgischen Endokrino-Therapie.

Auch sie ist in der Regel nicht artspezifisch.

1762 hat Hunter versucht, durch Keimdrüsen-Überpflanzung die Kastrationsfolgen zu verhüten, und ist so der Vater des Transplantations-Gedankens.
1849 wurden seine bahnbrechenden Versuche von Bertold bestätigt und
1875 von Brown Sequart erweitert.
1897 überpflanzten Cristiani und Ferrari: Embryonal-Gewebe.
1900 gelang es Jensen, den Krebs-Tumor einer kranken Maus auf eine gesunde zu übertragen.
1906 transplantierte Morris zum erstenmal weibliche Keimdrüsen von Frau zu Frau.

| | | |
|---|---|---|
| 1907 | implantierte Nageotte: | Rückenmarks-Ganglien. |
| 1910 | überpflanzte Kuttner: | ein ganzes Kniegelenk von Mensch zu Mensch. |
| 1912 | Hermann und Sutten: | männliche Keimdrüsen von Mann zu Mann. |
| 1914 | Krongold und Pozerski: | Darm. |
| 1917 | Dunn: | Hirnrinde. |
| 1920 | Voronoff: | Testikel von Affen auf Menschen. |
| 1921 | Aron und Simon: | Röhren-Knochen. |

| | |
|---|---|
| 1926 Sartori: | Haut. |
| 1927 Niehans: | Wachstumsdrüsen jugendlicher Tiere auf menschliche Zwerge. |
| 1929 Niehans: | Hypophysen-Vorderlappen ausgewachsener Tiere bei primärer Amenorrhoe. |
| 1929 Niehans: | Hypophysen-Hinterlappen ausgewachsener Tiere bei Diabetes insipidus. |
| 1930 May: | Hirn. |
| 1931 Dolby: | embryonale menschliche Bauchspeichel-Drüsen auf Zuckerkranke. |
| 1933 Niehans: | Pigment-Drüsen schwarzer Schafe auf ein Albino-Kind. |
| 1934 Niehans: | Schlafdrüsen von Murmeltieren vor ihrem Winterschlaf bei schwerer Schlaflosigkeit. |
| 1936 Niehans: | Nebennieren von Omnivoren bei Addisonscher Krankheit. |

Und der Wiener Professor Przibram köpfte Heuschrecken, vertauschte sie und liess die fremden Köpfe anwachsen. Die Tiere lebten weiter, legten Eier und die neue Generation hatte normale Köpfe.

Guyénot transplantierte die Köpfe von Würmern auf Exemplare einer anderen Spezies. Die Tiere starben nicht, nährten sich und lebten mit fremden Köpfen.

### Lebenszeit von überpflanzten Drüsen.

Es ist eine wichtige Tatsache für die Organ-Transplantation, dass Zellen unbegrenzt leben können, und dass einzelne Organe länger leben als der komplizierte Organismus.

Eine Maus z. B. lebt 2 Jahre, die Zellen eines ihrer Organe aber können auf günstigem Nährboden 10 Jahre und mehr weiterleben.

Sorgt man für richtige Ernährung und Abfuhr der Schlacken, so sind solche Zellen nicht nur unsterblich, sondern sie können sich auch ewig jugendfrisch erhalten.

Carrel besitzt in seinem Institut Teile aus dem Herzen eines Hühner-Embryos, die seit 1912 leben und rhythmische Kontraktionen vollziehen, ohne Altersveränderungen zu zeigen.

Uhlenhut konnte 1916 Epidermiszellen aus mittleren Schichten eines erwachsenen Frosches in der Kultur zur Vermehrung bringen, während sie sich normalerweise im Organismus nicht teilen und

Carrel und Lindbergh haben 26 Experimente zur Kultivierung ganzer Organe: Schilddrüsen, Nebennieren, Milz, Eierstöcke usw. ausserhalb des Körpers mit Erfolg durchgeführt.

Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten, dass ihre Zellen sich vermehrt hatten. Das Gewicht z. B. eines von seinem eigenen Körper völlig getrennten Eierstocks stieg in 5 Tagen von 80 auf 284 Milligramm.

Die ausserhalb des Organismus genährten und beatmeten Organe können also wachsen, neue Zellen bilden und ihr Gewicht vermehren.

Warum sollten gerade Drüsen-Transplantate im menschlichen Brutschrank bei 37° Wärme sterben müssen?

## Wirkung eingepflanzter Drüsen.

Im Gegensatz zu Hormon-Injektionen sehen wir bei Transplantationen eine später eintretende Wirkung, die dafür um so länger anhält.

Direkt theatralische Resultate kann man bei Überpflanzungen von männlichen Keimdrüsen auf Hennen oder von weiblichen Keimdrüsen auf Hähne beobachten, sowie verblüffende Erfolge bei alten Hunden nach Verjüngungs-Operationen. Ich erinnere an die Berichte von Harms und von Pettinari, die fast unglaublich scheinen und von jedem, der noch Zweifel hat, gelesen werden sollten. Sie zeigen uns deutlich, welch grosse Dienste die Implantation artfremden Gewebes leisten kann.

Die Überpflanzung eines Eierstocks auf ein

junges, total kastriertes Weibchen bewirkt seine vollkommene sexuelle Entfaltung. Gebärmutter und Milchdrüsen entwickeln sich. Wird ein Eierstock einem

ausgewachsenen, total kastrierten Weibchen eingesetzt, so treten keine Ausfalls-Erscheinungen auf, sind sie schon vorhanden, so bilden sie sich zurück, überflüssiges Fett verschwindet und der Geschlechts-Instinkt wird wieder rege.

Wird das Transplantat wieder entfernt, so fällt das Tier in seinen früheren Tiefstand zurück.

Nach Kastration sinkt der Stoffwechsel. Werden jedoch einer ovariektomierten Frau Keimdrüsen eingesetzt, so nimmt nach

B. Zondek der Sauerstoff-Verbrauch von der 6. Woche an wieder zu und ist nach 47 Tagen um fast 15 % gestiegen.

Morris publizierte einen höchst interessanten Fall: Einer weissen, total kastrierten Frau, verheiratet mit einem weissen Mann, wurde der Eierstock einer Mulattin eingepflanzt und sie gebar 14 Monate nach der Operation ein $7^1/_2$ Pfund schweres Mädchen von der Hautfarbe der Mulattin.

Pende implantierte einer 64 Jahre alten Frau Keimdrüsen und konstatierte, dass die monatlichen Regeln sich wieder einstellten, folglich eine Ovulation und nicht eine prompte Resorption eintrat.

Meine eigenen Beobachtungen erstrecken sich auf weit über 1000 Drüsen-Transplantationen in einem Zeitraum von 11 Jahren. Ich machte Drüsen-Transplantationen zur Bekämpfung der verschiedensten Symptome (inkl. Verjüngungs-Operationen). Über die Erfolge bei Alters-Leiden und Krebs-Prophylaxie verweise ich auf meine diesbezüglichen Publikationen*). Einige Hypophysen-Transplantationen finden in den Kapiteln der entsprechenden Hormone ihre Erwähnung, während ich mit Überpflanzung von

Schilddrüsen bei geistig zurückgebliebenen Kindern,
Nebenschilddrüsen bei Tetanie,
Nebennieren bei Addisonscher Krankheit in den letzten zehn Jahren auffallend schöne Resultate zu verzeichnen habe.

## Dauer der Wirkung überpflanzter Drüsen.

Eine in einen lebenden Organismus implantierte Drüse kann sich nur entwickeln, wenn der neue Wirt ihrer bedarf. Besitzt dieser gesunde Drüsen, so rivalisieren die neu eingesetzten Gewebe nicht mit den körpereigenen, sondern werden, weil nutzlos, rasch resorbiert, da der Organismus sein hormonales Gleichgewicht zu erhalten sucht.

Sind die Drüsen des Wirtes jedoch ungenügend, aber entwicklungsfähig, so opfert sich das Implantat im Interesse der Entwicklung der körpereigenen Drüsen, die sich erholen und oft auf Lebzeit wieder arbeitsfähig werden.

---

*) «Schweiz. medizinische Wochenschrift» (Basel), Nr. 24, 1934.
Theorie und Praxis in der Medizin (Hamburg), April 1934.
«Lancet» (London), Februar 1936.
Medizinischer Verlag Hans Huber (Bern), 1936.
Vigot frères (Paris 1937.
«Presse Médicale» (Paris), Dezember 1937.

Wagner und Lipschütz haben im Tierversuch gezeigt, dass noch 1/5 eines eigenen Ovariums durch solche Revitalisation auf normale Grösse entwickelt werden kann.

Sind jedoch die eigenen Drüsen entwicklungsunfähig oder fehlen sie, so können die Implantate jahrelang im neuen Organismus leben und sekretionsfähig bleiben.

Bei Verpflanzung jugendlicher Organe können sich die Transplantate sogar durch aktives Wachstum vergrössern und entwickeln, so dass z. B. junge Hoden schliesslich reife Samenfäden produzieren (Caridroit, Pézard, Romeis, Sand).

Auch die histologischen Untersuchungen von Retterer und andern haben bestätigt, dass transplantierte Drüsen jahrelang arbeitstüchtig bleiben können.

Nach Kotsowsky, der sich speziell mit diesen Fragen beschäftigt hat, leben sie bis zu 5 Jahren, und von Dartigue stammt der Ausspruch: «Une survie de 5 ans n'est pas une action de résorption.»

Carrel berichtet, dass Cristiani einem Mädchen mit mangelhafter Schilddrüsen-Tätigkeit Teile der mütterlichen Schilddrüse implantierte. Das Kind entwickelte sich normal, heiratete 10 Jahre später und wurde schwanger. Die Transplantate vergrösserten sich wie eine normale Schilddrüse als sicheres Zeichen, dass sie noch lebten und funktionsfähig waren.

Eine meiner Patientinnen, der ich vor 10 Jahren Eierstöcke einpflanzte, fühlt stets kurz vor jedem Regel-Beginn ihre implantierten Ovarien sich vergrössern und leicht empfindlich werden.

**Grundbedingungen für den Erfolg:**

1. Der Organismus muss des Transplantates bedürfen.
2. Wahl eines frischen, jungen, gesunden, zoologisch verwandten Transplantates.
3. Möglichst frühzeitige Intervention, bevor der Körper allzu sehr gelitten hat.
4. Vollkommenste Operations-Technik.

# Die endokrinen Drüsen des Gehirns.

Wir kennen zwei Hirndrüsen:

Die Epiphyse oder Zirbel-Drüse: unsere hormonale Bremse und die Hypophyse oder Hirnanhang: unser hormonaler Motor.

## I. Die Epiphyse (Zirbel-Drüse)

### unsere endokrine Bremse.

Sie bildet ein Hormon, das auf die Entwicklung hemmend wirkt, und die Pubertät verzögert.

### Historisches.

Die Epiphyse war schon den Ärzten des alten Griechenland bekannt, wie auch dem römischen Arzt Galenus.

Im 14. Jahrhundert vermutete Decartes in der Epiphyse den Sitz der Seele.

Späteren Forschern erschien die Zirbeldrüse als ein im Hirn verborgenes drittes Auge.

1899 fand Oggle bei der Leichenschau eines Knaben mit frühzeitig sexueller Entwicklung eine Epiphysen-Geschwulst.

Das 20. Jahrhundert schenkte der Wissenschaft eine Reihe hervorragender Arbeiten*) auf diesem Gebiet.

1908 vermutet Marburg, dass die Epiphyse ein innersekretorisches Organ sei, dessen Hormon die sexuelle Entwicklung verzögert.

1909 erklärt Frankl-Hochwart das Symptomenbild gewisser Formen von Pubertas praecox als die Folge eines Ausfalls der Epiphysen-Funktion.

---

*) Ich erinnere an die Schriften von Berblinger, Biedl, Boese, Brochet, Brouha, Calvet, Christea, Champy, Claude, Clemente, Cyon, Del Priore, Demel, Dimitrowa, Exner, Foa, Gregoriu, Hoffmann, Horrax, Kolmer, Krabbe, Laignal-Lavastine, Lehmann, Leydig, Lindebergs, Mac Cord, Marburg, Östreich, Pacaud, Pastori, Pellizi, Pende, Raymond, Seigneur, Simonnet, Slawyck, Trautmann, Urechia, Yokoh u. a. m.

1910 beschreibt Pellici die «Macrogenitosomia praecox», ferner wurden von Exner und Boese an jungen Kaninchen und von Biedl an ausgewachsenen Hunden die ersten Epiphysen-Extirpationen ausgeführt.

## Entwicklungsgeschichtliches.

Die Epiphyse entsteht schon im ersten fötalen Monat als eine Ausstülpung aus dem Dach des Gehirns. Sie ist eine Doppeldrüse: Das Parietalblatt lässt das Pineal-Auge entstehen, während das Epiphysen-Divertikel zur Epiphyse wird.

Bei niederen Tieren ist besonders das Pineal-Auge entwickelt, bei Wirbeltieren dagegen der drüsige Anteil (Brachet).

Im 4. Fötalmonat ist die menschliche Epiphyse reichlich vascularisiert.

Im 6. Monat treten in den dicht zusammengelagerten, scharf differenzierten Zellen helle Flecke auf dadurch, dass die Zellkerne auseinandertreten.

Vor der Geburt gleicht das Drüsenparenchym einem Mosaik von kleinen, runden Zellen mit dunklem Kern und grossen, hellen Zellen (Krabbe).

Nach der Geburt nehmen die ersteren ab und werden zu Fibroblasten, während sich die grossen, hellen Zellen zu Pinealzellen entwickeln. Die Basis der Epiphyse enthält wenig Pinealzellen, dafür mehr Nervengewebe, ihr Stiel, durch den sie mit dem Hirn zusammenhängt, bildet eine weisse Masse mit myelinen Fasern.

Beim Neugeborenen ist die Epiphyse eher rundlich bis tannzapfenförmig, mit dem Alter wird sie länglicher und zu einem festen, aus zwei verschieden grossen Lappen zusammengesetzten mandelartigen Gebilde. Wir unterscheiden: Kuppe, Körper und Basis, die von einer bindegewebigen, an Blutgefässen reichen Hülle umsponnen sind.

Ihre Grösse ist ca.: 6—8 mm lang,
4—5 mm breit,
2—3 mm dick.

Ihr Gewicht beim Erwachsenen nur 0,16 gr.

Vom 7. Lebensjahr an bildet sich die Epiphyse zurück (Pende), ihr Parenchym wird zellärmer und die Läppchenzeichnung verschwindet allmählich, während das Stützgewebe zunimmt.

Häufig bilden sich Zysten mit epithelialer Auskleidung und kolloidem Inhalt.

Nach dem 10. Lebensjahr finden wir nicht selten in der Epiphyse sandförmige, anorganische Ablagerungen von Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat und Magnesiumphosphat, sogenannter «Hirnsand», der allmählich zunimmt und sich oft im Röntgenbild zeichnet.

Die Epiphyse ist bei Menschen und Säugetieren gut entwickelt und verbleibt, wenn auch stark entartet und verkalkt, bis ins hohe Alter.

## Vorkommen und Lage.

Das Pineal-Auge findet sich nicht bei allen Wirbeltieren, wohl aber die Epiphyse, die bei allen Warmblütern vorhanden ist. Beim Faultier, bei Walfischen und Elefanten ist sie nur wenig ausgebildet.

Die Epiphyse sitzt in einer medianen Bucht über der Decke des Mittelhirns in der Gegend der vier Hügel. Als «Pförtner des Aqueductes Silvii» beherrscht sie den Durchgang vom 3. zum 4. Ventrikel und kann bei Schwellung an dieser Stelle die Zirkulation der Hirnflüssigkeit wie auch den venösen Abfluss hemmen.

Bei den Reptilien wächst die Epiphysen-Anlage in die Länge, durchbricht die Schädeldecke im Scheitelbein und gelangt bläschenförmig unter die Epidermis und hat so Ähnlichkeit mit einem Auge.

## Histologisches.

Nach Abschluss ihrer Entwicklung finden wir im Drüsen-Parenchym der Epiphyse neben zahlreichen marklosen Nervenfasern*) zwei Zellformen:

1. Die Pinealzellen von variabler Form und Grösse (zylindrisch an der Peripherie, polyedrisch im Zentrum) mit einem grossen, runden, hellen Kern, der wenig Chromatin enthält. Im Kern sind oft runde Einschlüsse, «Kernkugeln», die ihren Inhalt in das Zellplasma entleeren können, «Kernexkretion»; im Protoplasma oft Granula.
2. Die Spezialzellen (teils Pigment enthaltende Zellen, teils Nervenzellen).

Zwei weisse Bänder ziehen von der Basis der Epiphyse nach der Hirnbasis (Epithalamus). Ferner sind Epiphyse wie Hypophyse

---

*) Epiphyse und Hypophyse sind von allen Drüsen am reichsten innerviert.

mit dem sympathischen oberen Zervikalganglion eng verbunden. Die Epiphyse ist auch reich an Gefässen.

### Tierversuche.

Zufuhr von Epiphysen-*) Substanz oder -Extrakt verzögert die Entwicklung.

Interessant sind die Beobachtungen von Allen und MacCord, die feststellen, dass die Metamorphose von Amblyostomen verspätet auftritt, wenn die Tiere in epiphysenhormonhaltigem Wasser leben.

Calvet beobachtete bei Epiphysen-Implantationen auf junge Tiere (jeden zweiten Tag eine halbe Pferde-Epiphyse ins Unterhaut-Zellgewebe von Ratten und Meerschweinchen während 25 Tagen) eine Verzögerung des Descensus der Hoden bei Ratten. Die Hoden selbst blieben unentwickelt. Das Körpergewicht dieser Tiere verzeichnete keine Zunahme, während sich die Kontrolltiere normal entwickelten.

Bei ausgewachsenen Tieren hatte die Epiphysen-Transplantation weder Einfluss auf das Körperwachstum noch auf die Testikel.

Verlust der Epiphyse bewirkt Frühreife.

Clemente machte über das fötale Leben des Nachwuchses von Eltern, deren Epiphyse operativ entfernt wurde, hochinteressante Mitteilungen. Wurde z. B. ein so operiertes Männchen mit einem gesunden Weibchen gepaart, so zeigten die Jungen bei der Geburt eine ausgesprochene körperliche und sexuelle Frühreife. Wurde dagegen das Weibchen seiner Epiphyse operativ beraubt, und dann mit einem gesunden Männchen gepaart, so kamen die Jungen normal entwickelt zur Welt.

Foa experimentierte 1912 an 3—5 Wochen alten Hähnen und beobachtete nach der Entfernung der Zirbeldrüse eine rasche Entwicklung der Tiere, starkes Wachstum des Kammes und Hypertrophie der Keimdrüsen**). Die epiphysektomierten Hähne fingen frühzeitig an zu krähen und den Hennen nachzustellen.

Gregoriu und Urechia konstatierten 1915 bei Tieren, deren Epiphyse operativ entfernt worden war, eine Zunahme der Kör-

*) Nur die Epiphysen jugendlicher Tiere sind wirksam, die Epiphysen ausgewachsener Tiere nicht (Fleischmann, Goldhammer).

**) der Samenkanäle wie der interstitiellen Leydigzellen.

perlänge von 8,3 % bei Männchen und 7,8 % bei Weibchen, bei gleichzeitigem, auffallendem Wachstum der Geschlechtsteile.

Horrax beobachtete 1916 bei 80 operierten Ratten und Meerschweinchen eine Beschleunigung der Spermatogenese.

Hoffmann fand nach Pinealektomie die Samenblasen vergrössert, und

Izava und Yokoh eine überstürzte Entwicklung mit raschem Wachstum des gesamten Organismus, speziell seines Geschlechtsapparates mit Zunahme des Hodengewichtes bis über das 20fache der Kontrolltiere (Makrogenitosomie).

Yokoh sah eine Vergrösserung der Hypophyse anterior mit Zunahme der eosinophilen und Verminderung der basophilen Zellen.

Demel schrieb der Epiphyse auch eine Rolle in der Wärmeregulation zu, da nach Entfernung dieser Drüse die Temperatur anstieg. Es fehlt auch nicht an Versuchen, die andere Resultate zeitigten und dürfen wir dabei nicht vergessen, dass

Kolmer 1925 bei Affen in der Arachnoïdea überzählige Epiphysen fand.

Gestützt auf all diese hochinteressanten Versuche kommen wir zum Schluss, dass die Epiphyse als Bremse einer zu raschen Entwicklung und Reifung des Organismus funktioniert.

Ihre Hauptaufgabe fällt in die Zeit der Kindheit, später verhindert sie eine zu frühe Ausschüttung der keimdrüsenanregenden Hypophysen-Hormone.

### Beim Menschen

bewirkt ihr frühzeitiges Arbeiten, dass die Schädelverhältnisse, wie wir sie im fötalen Stadium bei den höheren Säugetieren finden: Grosser Hirnschädel mit Raum für grosses Gehirn bei kleiner Gesichtsregion und kurzem Unterkiefer persistieren, im Gegensatz zur umgekehrten Entwicklung grossmäuliger Säugetiere mit kleinem Hirnschädel.

Wenn auch das Gehirn mehr durch seine fortschreitende Verfeinerung*) und Oberflächenzeichnung an Wert gewinnt, so ist

*) Das Gehirn des französischen Anatomen Cuvier wog ca. 2000 gr., das des Akademikers Anatole France nur 1100 gr., also nur etwas mehr als die Hälfte, ein Zeichen, dass das Hirngewicht nicht ausschlaggebend ist für die geistige Entwicklung des Menschen.

doch in der fötalen Schädelform mehr Raum für Hirnmasse gegeben. Selbst die höchstentwickeltsten Affenarten vermögen nicht das grosshirnige fötale Verhältnis zu bewahren, sondern nur der Mensch.

Ein gutes Funktionieren der Epiphyse nach der Geburt dehnt die Kindheit und damit die Lernzeit des Menschen ungeheuer aus, so dass sie vielfach länger wird, als die gesamte Lebenszeit vieler grosser Säugetiere (ein Pferd ist schon mit 3—4 Jahren geschlechtsreif). So erwirkt gerade ihr hemmender Einfluss genügend viel Zeit, um eine hohe Entwicklungsstufe zu erreichen. Die geistige Leistung, nicht der aufrechte Gang, ist das grosse Unterscheidungsmerkmal des Menschen vom Tier und die Möglichkeit, sie zu erlangen, verdanken wir unserer kleinen Bremsvorrichtung, der Epiphyse.

### Überfunktion der Epiphyse.

Wirkt die Epiphyse zu stark, sind die Bremsen zu fest angezogen, so vollzieht sich die Entwicklung au ralenti. Die Neugeborenen sind nach neun Monaten noch nicht geburtsreif, von mongoloïdähnlichem Typ. Kleiner, eher fetter Körperbau mit spärlichem Haarkleid und unentwickeltem Genitale. Sind sie lebensfähig, so bleiben sie in der Entwicklung körperlich und geistig auf niederer Stufe und müssen in Spezialanstalten erzogen werden. Zurückgebliebene Kinder, Schwachsinnige, aber auch Geisteskranke. Was letztere anbetrifft, so erinnere ich an die Arbeiten von Barrat, der bei sechs solchen Fällen Epiphysen-Zysten gefunden hat.

Der «primordiale Zwerg» (Nanosomia primordialis):
Er wird wahrscheinlich durch eine vorgeburtliche Hyperfunktion der Epiphyse verursacht.
Das Kind ist bereits bei der Geburt abnorm klein. Der Fall von Virchow und v. Hansemann wog bei seiner Geburt nur 500 gr.
Es wächst auch später abnorm langsam und ganz unvollständig.
Stoffwechsel, Herz und Blut sind normal, die
Verknöcherung des Skeletts rechtzeitig. Dagegen ist die
Genitalentwicklung gehemmt, meist Kryptorchismus (Calvet), und auch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale leidet.

Fettleibigkeit vom Babytypus ist häufig.

Die Beschaffenheit der Haut kann bei der Geburt normal sein, auch die Behaarung.

Psychisch sind diese Zwerge ihrem Alter entsprechend.

Der «infantilistische Zwerg» (Nanosomia infantilis):

Eine nachgeburtliche Hyperfunktion der Epiphyse.

Das Kind wird mit normaler Länge und Gewicht geboren und bleibt meist erst in den ersten Lebensjahren in der Entwicklung zurück.

So bleiben die Proportionen des Körpers auch im erwachsenen Alter kindlich.

Die Knochenentwicklung ist verzögert.

Die Knorpelfugen bleiben über lange offen.

Die Genitalentwicklung ist gehemmt, kann aber in späteren Jahren allmählich normal werden.

Das Fettpolster dieses Zwerges ist oft gering entwickelt.

Haut und Haare normal, jedoch tritt frühzeitig eine greisenhafte Welkheit und Runzelung der Haut ein.

Psychisch sind infantilistische Zwerge ihrem Alter entsprechend.

### Epiphysen-Insuffizienz*)

im Entwicklungsalter bewirkt:

«Praecoxitas psychosomogenitalis» (Askanazy), charakterisiert durch:

Vorzeitiges, rasches, aber harmonisches Grössenwachstum: Weder Akromegalie noch Riesenwuchs. Verknöcherung, sobald die normale Grösse eines Erwachsenen erreicht ist, während die Zähne immer dem wirklichen Alter entsprechen.

Vorzeitiges Austreten der sekundären Geschlechtsmerkmale: Starke Körperbehaarung, Schnauz, Stimmwechsel. Starke Entwicklung der Brüste bei Mädchen (Askanazy, Brack, Nicolai).

Vorzeitige Entwicklung der äusseren Geschlechtsorgane mit

*) Z. B. bei Epiphysen-Tumoren (Teratomen, Pinealomen [Adenomen, Carcinomen], Gliomen, Sarkomen) oder Mischtumoren (Marburg), welche das Zirbelparenchym zerstören oder auch bei Tumoren im 3. Ventrikel mit Druck auf die Drüsenzellen, sowie vorzeitigen Calcificationen der Drüse.

sexueller Reife: «Macrogenitosomie praecox»*) (Pellizzi) mit frühzeitiger Samenbildung. Erektionen. In den Samenergüssen findet man vollentwickelte Spermatozoen (Klippel, Lereboullet, Minvielle, Weill). Prostata und Samenblasen vergrössert (Berblinger). Der sexuelle Instinkt oft noch schlummernd, dafür Drang zur Masturbation. Vorzeitiges Altern.

Das Kind wird um seine Kindheit betrogen und ist der Grösse seiner Genitalien nach wie ein Erwachsener. Sogenannte «Wunderkinder», weil sie geistig oft auffallend aufgeweckt sind. Ich erinnere an den klassischen Fall eines 5jährigen Jungen, der mit Frankel-Hochwart über die Unsterblichkeit der Seele diskutierte.

Im klassischen Altertum beschrieb Craterus, der Bruder des Königs Antigonus, einen Fall: «Das Wesen war Kind, Jüngling, reifer Mann und Greis, verheiratete sich, bekam Kinder und dies alles spielte sich innerhalb von sieben Jahren ab.»

Auch in neuerer Zeit wurden Fälle von hochwüchsigen Knaben von 3—4 Jahren mit Bart und Schamhaaren und ausgewachsenen Genitalien, Stimmbruch, Erektionen, Ejakulationen und masturbatorischen Gewohnheiten, sowie ganz junge Mädchen mit ausgebildeten Brüsten und Menstruationen gemeldet.

Auffallend ist, dass wir die Epiphysenstörungen viel häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht finden (Calvet zählte 73 Knaben auf 22 Mädchen).

Krabbe erwähnt einen Säugling von 10 Monaten mit hypertrophischem Penis.

Gavarin berichtet von einem zwei Jahre alten Kinde mit enormem Körperwachstum und starker Entwicklung seines Penis. Der Knabe war 96 cm gross und 17 kg. schwer.

Le Marquand beschreibt einen Fall: 2½jähriger Knabe mit herkulischem Körperbau (Grösse eines 7jährigen), Schamhaaren und ausgewachsenem Genitale bei vollständigem Milchgebiss und seinem Alter entsprechender geistigen Entwicklung.

Obmann erwähnt einen 4jährigen Knaben mit Makrogenitosomie. Das Kind war 1,21 m gross.

Heubner meldet den Fall eines 4½jährigen Knaben mit 9 cm langem Penis.

Einen ähnlichen Fall teilen Oestreich und Slawyck mit. Der

---

*) Haldemann hat 16 Fälle von Macrogenitosomia praecox zusammengestellt, alles Knaben von 3—16 Jahren mit «frühzeitiger Vergrösserung der Genitalien und des Körpers».

Knabe mass 1,08 cm und hatte Testes von der Grösse von Taubeneiern.

Haldemann zitiert einen 5jährigen Knaben mit Herkules-Gestalt, tiefer Stimme, Bart und ausgewachsenen Geschlechtsorganen.

Mitunter treten auch allgemeine Symptome auf wie:

Kopfschmerz ohne bestimmte Lokalisation, Schwindel (Kompression des Kleinhirns) und Erbrechen.

Kontraktionen, Konvulsionen, epileptiforme Anfälle (Askanazy), intrakranieller Überdruck. Hydrocephalus. Somnolenz. Ferner

Augensymptome in verschiedensten Variationen: Ödeme der Papille. Lähmungen der motorischen Innervation des Auges.

Sehstörungen (Kompression der vorderen Vier-Hügel und der optischen Nervenbündel).

Gehörstörungen (Kompression der hinteren Vier-Hügel), die mit dem Gehörzentrum in Verbindung stehen.

**Das Fehlen der Epiphyse: «Apinealismus»**

ist sehr selten und wurde nur fünfmal festgestellt (Gintrac, Kerkring, Möller, Schnepf, Zandren).

Berblinger hat bei 8000 Autopsien stets die Epiphyse vorgefunden.

Es gibt auch Fälle von Makrogenitosomie ohne Erkrankung der Epiphyse, aber mit Herden in der Gegend des 3. Ventrikels. Eines der zahlreichen vegetativen Zentren dieser Gegend muss mit der Epiphyse in enger nervöser oder hormonaler Verbindung stehen*). Die Hormone können ihre Verbindung dorthin auf dem Blutweg oder in der Zerebrospinalflüssigkeit herstellen.

Wir unterscheiden daher eine epiphysäre und eine zerebrale Form der Praecoxitas psycho-somo-genitalis. Dasselbe gilt auch für die hypophysären Erkrankungen.

Kastration bewirkt Atrophie der Epiphysen-Drüse (Adriani, Aschner, Biach, Hulles, Pende), Gravidität ihre Verkalkung.

*) Nach Roussy der Epithalamus.

## Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Epiphysen enthalten Kalzium, Natrium, Magnesium, Bismuth und Phosphor (Calvet), ihr Extrakt*) reichlich Nukleide. Das Epiphysen-Hormon wurde bisher noch nicht isoliert. McCord meldet, dass bei Verfütterung nur Epiphysen von jungen Tieren, z. B. von Kälbern, wirksam waren. Rinder-Epiphysen waren nicht wirksam.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Abtragung von Epiphysen-Tumoren (Cairus, Harris).

Eragorai wie auch Droesel melden eine hemmende Wirkung des Epiphysen-Hormons auf die Entwicklung von Geschwülsten, was mich in solchen Fällen zu Epiphysen-Transplantationen (von jungen, nichtkastrierten Tieren**) auf Menschen) veranlasst hat.

---

*) Injektion von Epiphysen-Extrakten entfärbt Frösche in 30—45 Minuten durch Kontraktion der Melanophoren (Allen, MacCord) und hemmt die Insulin-Sekretion (Popescu-Inotesti), hat also hemmende Wirkung auf gewisse Hypophysen-Sekretionen.

**) Die Epiphyse des Ochsen enthält weniger Pineal-Zellen als die des Stieres.

# II. Die Hypophysen-Drüse

unser endokriner Motor.

Dass die Hypophyse eine grosse Bedeutung für den Organismus hat, beweist nicht nur ihre gesicherte zentrale Lage, sondern die Tatsache, dass der Körper sie noch an der Schädelbasis durch ein eigenes knöchernes Gehäuse, den sogenannten Türkensattel, wunderbar beschützt.

Ein Organ, das sich so frühzeitig im Organismus bildet und das wir in der ganzen Wirbeltierreihe bis hinab zu den primitivsten Fischen finden, wo es sogar verhältnismässig gross ist, muss eine wichtige Aufgabe haben.

Die Hypophyse ist denn auch die Kommando-Zentrale für einen grossen Teil des endokrinen Systems, und erhielt als solche die verschiedensten Bezeichnungen: «Königin der Drüsen», «Dirigent des endokrinen Orchesters», «Pedal des menschlichen Kraftwagens», «endokriner Motor» oder «endokrines Gehirn».

Sie ist klein (kleiner als eine Kirsche), wiegt beim Menschen 0,4—0,8 Gramm*), ist jedoch für die Entwicklung unentbehrlich. Bei Frauen ist sie etwas schwerer als bei Männern.

Über 70 % des Gesamtgewichts entfallen auf ihren Vorderlappen,
20 % auf den Hinterlappen und keine
10 % auf den Mittellappen, der beim ausgewachsenen Menschen nicht mehr existiert.

Es ist erstaunlich, welch grossartige Hormon-Regulierung durch die kleine Hypophyse ausgeübt wird.

Akzessorische Hypophysen sind nur selten gefunden worden.

### Historisches.

Die Hypophyse wurde schon 200 Jahre nach Christi Geburt von Galen beschrieben. Ihre innere Sekretion wurde jedoch erst vor ca. 50 Jahren entdeckt.

---

*) Nach Lucien wiegt die Hypophyse beim Menschen im

| | | |
|---|---|---|
| 1. Jahr | 0.16 | gr. |
| 3. » | 0.26 | » |
| 20. » | 0.58 | » |
| 30. » | 0.65 | » |
| 45. » | 0.67 | » |
| 50. » | 0.7 | » |
| um im Alter auf | 0.6 | » zurückzugehen. |

1886 beschrieb Pierre Marie die Akromegalie als Folge einer Überentwicklung der Hypophyse, und im gleichen Jahr führte Horsley die erste Hypophysektomie aus.
1894 entdeckten Oliver und Schäfer die Wirkung von Hypophysen-Extrakten auf den Blutkreislauf.
1901 erkennt Fröhlich die Dystrophia adiposo-genitalis als eine Unterfunktion der Hypophyse.
1905 meldet Fichera die histologischen Veränderungen der Hypophyse nach Kastration.
1906 fand Dale ein Hypophysen-Hormon, das Gebärmutter-Kontraktionen auslöst.
1908 beschrieben Erdheim und Stumme die histologischen Veränderungen in der Hypophyse während der Schwangerschaft.
1909 beobachteten Aschner und Cushing Wachstumsstillstand nach Hypophysenverlust.
1910 wurde der Diabetes insipidus als eine Störung der Hypophysen-Hinterlappen-Funktion erkannt.
1912 beschrieb Cushing das basophile Adenom des Hypophysen-Vorderlappens, und
1916 Simmonds die hypophysäre Kachexie.
1921 melden Evans und Long den wachstumsfördernden Einfluss des Hypophysen-Vorderlappens, ferner die luteinisierende Wirkung seiner alkalischen Extrakte auf die Eierstöcke.
1926 wiesen Aschheim, Smith und Zondek die gonadotropen Hormone im Hypophysen-Vorderlappen und im Urin nach.
1927 kannte man zwei Hypophysen-Vorderlappen-Hormone: Das Wachstums-Hormon und das keimdrüsenanregende Hormon. Zehn Jahre später war deren Zahl schon auf 25 angestiegen und seit
1931 haben wir standardisierte Hypophysen - Vorderlappen - Hormone.

## Histologisches.

Die Hypophyse besteht bei Säugetieren*) und Menschen aus zwei entwicklungsgeschichtlich wie funktionell verschiedenen Teilen:

1. dem drüsigen Vorderlappen inkl. Mittellappen (Adeno-Hypophyse),
2. dem nervösen Hinterlappen (Neuro-Hypophyse).

---

*) Bei Hund und Schwein gleicht die Hypophysen-Struktur der des Menschen (Brouha, Sainton, Simonnet).

Im drüsigen Vorderlappen liegen die epithelialen Zellen in ein feines, gefässreiches Netz von Bindegewebe eingestreut und geben ihre Hormone an die Blutbahn ab.

Im nervösen Hinterlappen, der hauptsächlich aus Gliagewebe, Ganglienzellen und Nervenfasern besteht, finden wir zahlreiche Inseln von eingewanderten Drüsenzellen, deren Hormone durch die «Sekretstrasse» des Hypophysen-Stiels nach dem 3. Ventrikel zum Hypothalamus mit seinen zahlreichen Regulationszentren für neuro-vegetative Funktionen gelangen. So wurde Pituitrin im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen und experimentelle wie klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass z. B. gewisse Schädigungen des Wasserhaushalts und des Fett- und Zucker-Stoffwechsels sowohl von der Hypophyse wie auch vom Hypothalamus ausgelöst werden (Aschner, Camus, Roussy 1914), was eine Lokalisation sehr erschwert. Störungen dieser Zentren können ihrerseits eine Atrophie der Neuro-Hypophyse bewirken.

Viele lebenswichtige Vorgänge werden somit doppelt gesteuert: hormonal und nervös. Verletzungen oder Erkrankung nervöser Zentren können daher ähnliche Erscheinungen hervorrufen wie Störungen der Hypophyse selbst, denn Hypothalamus und Hypophyse bilden eine funktionelle Einheit.

Im drüsigen Vorderlappen (wie auch versprengt im nervösen Hinterlappen) finden wir Inseln von histologisch und funktionell verschiedenen Zellarten:

1. Acidophil (eosinophil) granulierte } dunkle chromophile Zellen.
2. Basophil (cyanophil) granulierte }
3. Neutrophile (Hauptzellen), granulafreie, helle, chromophobe Zellen.

Die acidophilen Zellen, die saure Farbstoffe aufnehmen, sind klein, von ovoider Form, haben einen chromatinreichen, kugeligen, scharf umrandeten, leicht exzentrisch liegenden Kern und homogenes, körniges Protoplasma. Ihr Zellenleib enthält oxyphile, schön färbbare Körnchen. Der Zahl nach stehen sie normalerweise an erster Stelle.

Die basophilen Zellen, die basische Farbstoffe anziehen, sind etwas grösser als die acidophilen Zellen, von rundlicher Form mit elliptisch, stark exzentrisch liegendem hellen Kern, und enthalten mitunter Vacuolen. Der Zahl nach stehen sie physiologisch an zweiter Stelle.

Die Hauptzellen oder chromophoben Zellen, die schwer Farbe aufnehmen, sind unscharf begrenzt mit rundlichem, grösserem, chromatinreichem Kern und wenig, kaum färbbarem Protoplasma. Der Zahl nach stehen sie an dritter Stelle.

Viele der Vorderlappen-Zellen enthalten Lipoid. Hier und da kommen zwischen ihnen Kolloid-Hohlräume vor, aber die Hauptmenge ihres Sekretes wird direkt an Blut und Lymphe abgegeben.

In der schmalen epithelialen Zwischenschicht des Mittellappens (pars intermedia), die von den meisten Forschern beim Menschen zum Vorderlappen gerechnet wird, sind die basophilen Zellen in der Vorherrschaft über die chromophoben. Das Hormon des Mittellappens fliesst durch die Zwischenlappen-Spalte in die Cerebrospinal-Flüssigkeit des 3. Ventrikels.

Collin und Soyer glauben, dass der Hypophysen-Vorderlappen nur eine einzige Art von Zellen enthält, die sich jedoch mit dem Alter verschieden färbt, oder besser gesagt, dass die Zelltypen ineinander übergehen. Nach ihrer Ansicht färbt sich:

in ihrer Jugend die Zelle schwer (ungranulierte Hauptzelle),
ausgewachsen färbt sie sich hell (eosinophil),
überreif färbt sie sich dunkel (cyanophil) und
erschöpft nimmt sie keinen Farbstoff mehr an.

Dann kann sie sich wieder zur ungranulierten Zelle regenerieren und der Zyklus der verschiedenen Färbungsreaktionen fängt von neuem an, oder sie geht zugrunde.

Wenn sich auch die weniger differenzierten chromophoben Zellen gelegentlich, z. B. nach Kastration, in chromophile, besonders basophile Zellen verwandeln können, so spricht doch die Gesetzmässigkeit der Lage und der Zahl der verschiedenen Zellarten sowie die Beobachtung, dass in den chromophilen, besonders in den basophilen Zellen häufig Mitosen gefunden werden, sich diese Zellart also selbständig ohne chromophobe Vorstufen vermehren kann, für dauernd differente Zelltypen und gegen die Auffassung einer einzigen Zellart mit verschiedenen Funktionsstadien.

Es kann auch jede Zellkategorie Adenome bilden, die nur aus einer einzigen Zellart bestehen und klinisch genau beschriebene Krankheitsbilder hervorrufen. So finden wir eosinophile, basophile oder Hauptzellen-Adenome.

Der Verlust der Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Thymusdrüse usw. hat nicht nur eine Hypertrophie des Hypophysen-Vorderlappens zur Folge (Boinet, Fichera, Glay, Hatai, Lucien, Marenghi, Matti, Parisot, Pende, Rogovitch, Soli), sondern auch typische histologische Veränderungen. So bewirkt z. B. die Addisonsche Krankheit eine Verminderung der eosinophilen und Vermehrung der Hauptzellen (Krauss).

### Entwicklungsgeschichtliches.

Die Hypophyse hat eine doppelte Anlage.

Beim menschlichen Embryo entwickeln sich Vorder- und Mittellappen aus einer Ausstülpung der Mundhöhle nach dem Gehirn (Rachen-Divertikel, Rathke), während der Hinterlappen vom Hypophysenstiel her als eine Ausbuchtung vom Boden des 3. Ventrikels vorgetrieben wird.

Schon bei 21 Tage alten Embryonen ist eine kleine taschenartige Ausbuchtung der primitiven Mundhöhle nach hinten oben sichtbar.

In der 4. Woche stossen beide Gebilde zusammen, verschmelzen zur Hypophyse und am Ende des 3. Fötal-Monats wird die Verbindung mit der Mundhöhle gelöst, während diejenige mit dem Hirn als Hypophysenstiel verbleibt. Eine schmale Spalte scheidet den Vorder- und Mittellappen vom Hinterlappen. Im 4. intrauterinen Monat zeichnet der Hypophysen-Vorderlappen des Menschen seine definitive Struktur.

Die menschliche Hypophyse sezerniert schon in den ersten fötalen Lebensmonaten, auch aus kleinsten Schweinsembryonen konnte Schmidt schon wirksame Hypophysen-Extrakte gewinnen. Im 8. Monat ist ihre Blutversorgung reichlich.

Bis zum zweiten Jahr wächst die Hypophyse rasch, dann langsamer, und zu Beginn der Pubertät wieder stärker.

In der Schwangerschaft nimmt sie bei der Mutter an Grösse zu, da sie für das Wachstum des Kindes zu sorgen hat.

Nach Kastration zeigt sie charakteristische Veränderungen, da ihre basophilen Zellen sich in sogenannte Kastrationszellen verwandeln.

### Gefässe und Nerven.

Die Hypophyse wird durch einen Zweig der Carotis interna ernährt, die sich gabelt und Vorder- und Hinterlappen speist. Ein

spezielles Gefäßsystem verbindet längs des Stiels die Hypophyse mit dem Hypothalamus (Fielding, Gregor, Poppa).

Es sind hauptsächlich sympathische Nerven (speziell oberes sympathisches Cervical-Ganglion), welche die Hypophyse innervieren, aber auch direkte oder gekreuzte parasympathische Fasern vom Hypothalamus aus durch den Hypophysenstiel, den sogenannten 13. Hirnnerv.

## Tierversuche.

1909 gelang Cushing die Entfernung des Hypophysen-Vorderlappens an Hunden. Es zeigte sich, dass die Hypophyse nicht lebensnotwendig ist.

Der Verlust des Hypophysen-Vorderlappens führt zu sekundärer Degeneration fast aller*) endokrinen Drüsen.

Es verkümmern:

Schilddrüsen (Adler, Smith 1914), Fettansatz tritt auf (Aschner, Ascoli, Biedl, Cushing, Graeser, Legnani, Smith) und der Grundumsatz senkt sich (Aschner, Benedict, Collip, Gaebler, Houssay).

Nebenschilddrüsen (Smith 1921),

Thymus-Drüse (Ascoli, Houssay, Legnani, Smith),

Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse**),

Nebennieren-Rinde, speziell die retikuläre und faszikuläre Schicht, während die glomeruläre eher hypertrophiert (Houssay, Kusunoki, Smith),

Keimdrüsen (Smith). Bei Männchen versiegt die Spermatogenese, Prostata und Samenblasen bilden sich zurück. Zeugungsunfähigkeit. Bei Weibchen entwickeln sich die Follikel nicht, es kommt weder zu Ovulation noch zu Gelbdrüsenbildung. Sterilität.

Bei jungen Hunden: Wachstumsstillstand (Aschner).

Bei trächtigen Tieren: In der ersten Hälfte der Gravidität Abort, in der zweiten Hälfte jedoch nicht mehr (Allen, Wiles).

---

*) Mit Ausnahme des Nebennieren-Markes (Brouha, Sainton, Simonnet).

**) Ohne Hyperglykämie, weil auch die Blutzucker steigernden Drüsen leiden.

Bei stillenden Tieren: versiegt die Milchabgabe (Allen, Collip, Selye, Thomson, Wiles).

Die von Smith operierten ausgewachsenen Ratten bekamen ein abgezehrtes Aussehen (wie bei der Simondschen Krankheit) und struppiges Fell. Dabei trat regelmässig Temperatur-Abfall und Erniedrigung des Grundumsatzes auf.

Nach Verlust des Hypophysen-Hinterlappens werden die Tiere schwach und widerstandslos.

Auch die Entfernung der gesamten Hypophyse führt nicht direkt zum Tod. Die Versuchstiere leben jedoch nicht lange (Fielding).

Hypophysen-Vorderlappen-Transplantation oder Injektionen von Extrakten von Ochsen-Hypophysen führt zu diffuser Hyperplasie des ganzen endokrinen Systems sowie zu beschleunigtem Körperwachstum und frühzeitiger sexueller Entwicklung jugendlicher Tiere (Evans, Long 1921).

### Hormonales.

Der Reichtum der kleinen Hypophyse an Hormonen ist auffallend.

Nach Mauriac kennen wir heute 24, nach Niehans 25 Hypophysen-Hormone*).

Als Hormon-Quellen kommen im Hypophysen-Vorderlappen vier Zellarten in Betracht:

Die eosinophilen Hypophysen-Zellen sezernieren:

1. Ein Wachstums-Hormon, welches Zellwachstum von Knochen und Weichteilen, wie auch Tumor-Wachstum anregt.
2. Ein Stoffwechsel-Hormon, welches den Fett-Stoffwechsel fördert und die Fett-Verteilung leitet.
3. Ein Hormon (Prothymin), welches die Thymus-Drüse anregt und die Lymphocyten-Bildung und die Protein-Reserven beherrscht.

*) Die folgende Einteilung ist noch nicht völlig sichergestellt und deshalb mit Vorbehalt aufzunehmen.

4. Ein Hormon (Proinsulin), welches die Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse anregt und so die Glykogen-Speicherung in der Leber fördert.

Die Schwangerschafts-Zellen der Hypophyse:

5. Ein Hormon (Prolactin), welches die Milchsekretion der Brustdrüsen anregt.

Die basophilen Hypophysen-Zellen:
liefern hauptsächlich «Stimuline»*), d. h. Hormone, welche andere Drüsen des Organismus zur Sekretion anregen, so zwei keimdrüsenanregende Hormone (Hypophysen-Prolane) für Reifung der kindlichen und Funktionsablauf der vollentwickelten Keimdrüsen, und zwar

6. Hypophysen-Prolan A (Mitosin oder Ovulations-Hormon Leonard), welches das Keimepithel (Sertoli-Zellen) der männlichen und die Follikel der weiblichen Keimdrüsen, sowie überhaupt Kernteilung (auch bei Tumorwachstum) anregt.
7. Hypophysen-Prolan B (Atresin Loeb), welches die Leydig- und Steinach F-Zellen der Hoden und die Gelbdrüsen der Eierstöcke anregt.
8. Hypophysen-Prolan C (Synergist Evans), welches die Chorion-Plazentar-Hormon-Sekretion anregt.
9. Ein Hormon (Erythropoin), welches die Bildung von roten Blutkörperchen anregt.
10. Ein Hormon (Blutgerinnungs-Hormon), welches die Bildung von Blut-Plättchen anregt.
11. Ein Hormon (Prothyrein), welches die Schilddrüsen und so den Jod-Stoffwechsel anregt.
12. Ein Hormon (Proparathyrein), welches die Nebenschilddrüsen und so den Kalk- und Phosphor-Stoffwechsel anregt.
13. Ein Hormon (Procortin), welches die Nebennieren-Rinde anregt und so die Körper-Temperatur steigert und die Entpigmentierung besorgt.

---

*) Nach B. Zondek werden alle solchen übergeordneten Hormone von den basophilen Zellen geliefert.

Jede Sekretions-Verminderung gewisser endokriner Drüsen löst in der Hypophyse eine vermehrte Abgabe von spezifischen stimulierenden Hormonen aus, während umgekehrt jede Sekretions-Vermehrung dieser endokriner Drüsen die Abgabe der entsprechenden Hormone in der Hypophyse abbremst.

Sezerniert z. B. der Körper zu wenig Follikel- oder Gelbdrüsen-Hormon, so wird mehr Hypophysen Prolan A oder B abgegeben und umgekehrt.

14. Ein Hormon (Promedullin), welches das Nebennieren-Mark anregt und durch Abgabe von Leber-Glykogen ans Blut in den Zucker-Stoffwechsel eingreift.
15. Ein Hormon (Proheparin), welches das Glykogen in der Leber löst.
16. Ein Hormon, welches Eiweiss in Zucker umwandelt und so in den Eiweiss-Stoffwechsel eingreift.
17. Ein Hormon, welches Blutfett reduziert und Keton-Körper bildet, also in den Blutfett-Stoffwechsel eingreift.
18. Ein Hormon (Brom-Hormon), welches Schlaf auslöst und den Brom-Stoffwechsel beherrscht.

Die neutrophilen oder Haupt-Zellen der Hypophyse:

19. Ein Hormon (Rot-Hormon), welches rote Pigmentzellen ausbreitet.
20. Ein Hormon (Schwarz-Hormon), welches schwarze Pigmentzellen ausbreitet.

Der Hypophysen-Hinterlappen liefert:

21. Ein Hormon (Wehen erregendes Hormon), welches Kontraktionen der Gebärmutter auslöst.
22. Ein Hormon (Kontraktionen auslösendes Hormon), welches Kontraktionen der glatten Muskulatur des Darmes, der Gallen- und Harn-Wege auslöst.
23. Ein Hormon (Blutdruck steigerndes Hormon), welches den Gefäss-Tonus erhöht.
24. Ein Hormon (Wasser zurückhaltendes Hormon), welches den Salz- und Wasser-Stoffwechsel beherrscht.
25. Ein Hormon (Milchsäure des Blutes steigerndes Hormon), welches den Milchsäure-Spiegel des Blutes erhöht.

Die Hypophyse beherrscht folglich einen Grossteil des endokrinen Systems unseres Organismus. Ferner fördert sie, bei Verlust einer Drüse, die kompensatorische Hypertrophie der sie ersetzenden Drüse, und zwar bei Drüsen-Paaren die verbleibende*), bei nur einzelner Anlage die Komplement-Drüse.

So sorgt die Hypophyse als Regulator für den endokrinen Ausgleich, für das endokrine Gleichgewicht.

---

*) Wird z.B. einer Ratte eine Nebenniere entfernt, so vergrössert sich kompensatorisch die andere Nebenniere, was ausbleibt, wenn man die Hypophyse gleichzeitig mit der Nebenniere entfernt.

## Hypophysen-Vorderlappen.

### 1. Wachstums-Hormon

der eosinophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Es bewirkt Wachstum von Knochen und Weichteilen**), auch Tumor-Wachstum, besonders aber Längenwachstum der Röhrenknochen.

Wachstum wird nicht nur durch die Hypophyse, sondern auch durch die Schilddrüsen und durch exogen zugeführte Vitamine A und B ausgelöst.

#### Historisches.

Das erste, was man von der Hypophyse wusste, war ihr Einfluss auf das Wachstum.

1864 meldet Werga, dass er bei Akromegalie die Hypophyse nicht normal befunden habe.

1886 beschreibt Pierre Marie die Akromegalie als Folge einer Überentwicklung der Hypophyse***).

1900 erkennt Benda, dass eine Vermehrung der eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens Akromegalie bedingt.

1909 beobachteten Aschner und Cushing bei jungen Hunden einen Wachstumsstillstand nach Extirpation des Hypophysen-Vorderlappens.

1916 gelang es Robertson, das Wachstum junger, weisser Mäuse in der 20. bis 50. Woche mit einem Vorderlappen-Extrakt (Tethelin) zu fördern.

1921 injizierten Evans und Long wiederholt jungen Ratten den alkalischen Extrakt von Ochsen-Hypophysen in die Bauchhöhle und beobachteten Riesenwuchs.

---

*) Bei Akromegalie finden wir meist ein rein eosinophiles Hypophysen-Adenom.

**) Splanchnomegalie von Schilddrüsen, Herz, Leber, Bauchspeicheldrüsen, Nieren, Keimdrüsen.

***) Horsley glaubte irrtümlich, dass Akromegalie eine Folge von Hypophysen-Insuffizienz sei und versuchte erfolglos, Akromegalie durch Hypophysen-Zerstörung experimentell zu erzeugen.

1922—1925 gelangen die gleichen Experimente auf Kaulquappen (Smith), bei Salamandern (Uhlenhut) und jungen Hunden (Putnam).

1927 konnte Smith Ratten, die nach Hypophysen-Verlust zwerghaft geblieben waren, durch Hypophysen - Vorderlappen-Transplantation wieder zum Wachsen bringen.
Niehans transplantierte Hypophysen - Vorderlappen jugendlicher Tiere auf menschliche Zwerge.
Im gleichen Jahr beschrieb Brugsch die Verkleinerung der akralen Knochenpartien (Akromikrie) als ein Zeichen von Mangel an Wachstums-Hormon.

1929 injizierten Putnam, Bendict und Teel Hunden täglich Hypophysen-Extrakte ins Bauchfell und beobachteten, wie die Tiere gross, plump und schwerfällig wurden: Schnauze, Zunge und Tatzen wurden auffallend dick (experimentelle Akromegalie).

1933 stellten Collip, Selye und Thomson das Wachtums-Hormon des Hypophysen-Vorderlappen als alkalischer Extrakt rein dar und dosierten es nach Ratten-Einheiten.

### Histologisches.

Das Wachstums-Hormon wird von den eosinophilen (acidophilen) Vorderlappen-Zellen gebildet, da im mikroskopischen Bild bei Riesenwuchs die eosinophilen stark hervortreten, während Dunn, MacDowell, Smith, Snell bei Zwergmäusen keine eosinophilen Zellen fanden.

Sowohl bei Kindern mit Riesenwuchs, wie bei Erwachsenen mit Akromegalie, finden wir Adenome der eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen.

### Chemisches.

Das Wachstums-Hormon wird meist aus Rinder-Hypophysen-Vorderlappen mit verdünntem Alkali extrahiert und ist in konzentrierter Essigsäure löslich. Es ist sehr unbeständig und noch nicht in kristalliner Form erhältlich.

### Entwicklungsgeschichtliches.

Embryonales Wachstum.

In der frühen embryonalen Wachstums-Periode hat das Ei ein Cytoplasma von homogener Struktur. Wird zu dieser Zeit ein Teil des Cytoplasma zerstört, so wird dennoch der Embryo vollständig gebildet, nur in kleiner Gestalt.

Später dagegen erscheint das Cytoplasma in seiner Struktur heterogen. Wird nun ein Teil des Cytoplasma zerstört, so wird kein vollständiger Embryo mehr gebildet. Es hat sich folglich das Cytoplasma in verschiedene Partien differenziert, von denen eine jede für das Wachstum gewisser Körperteile des sich entwickelnden Organismus sorgt.

Das Längenwachstum beginnt nach Nobécourt schon am 15. Tag nach der Befruchtung, wenn das Ei zum 10 mm langen Embryo wird.

Nach 9 Monaten ist das normale Kind bei der Geburt etwa 50 cm lang.

Postembryonales Wachstum.

Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt besonders vom 4. Monat an ab.

Im ersten Jahr wächst das Kind noch 20 cm.

Bis zum 10. Jahr wachsen Knaben und Mädchen durchschnittlich gleich stark.

Vom 10.—12. Jahr wird das Wachstum bei beiden rascher.

Vom 14.—20. Jahr wachsen die Jünglinge noch durchschnittlich 15 cm, während die Jungfrauen nur noch 6 cm zunehmen, da die Pubertät bei Mädchen früher eintritt als bei Knaben.

Mit 20 Jahren haben wir meist kein Längenwachstum mehr. Durchschnittlich haben dann die Jünglinge eine Höhe von 166 cm<br>und die Jungfrauen eine Höhe von 156 cm<br>erreicht.

Dennoch wird Wachstums-Hormon während des ganzen Lebens benötigt und gebildet, und zwar zum Ersatz der besonders an Haut- und Darm-Oberfläche abgenützten Zellen.

Das Wachstum äussert sich als

1. Längenwachstum bis zur Verknöcherung der Epiphysen-Knorpel.
2. Spitzenwachstum (Knochen-End-Wuchs, Akromegalie) von Pubertät bis Menopause.
3. Wachstum an geschädigten Körperstellen.

Solch disharmonisches Wachstum finden wir besonders nach der Menopause als

a) geordnete Zellvermehrung (benigne Tumor-Bildung), oder als
b) anarchische «wilde» Zellvermehrung (maligne Tumor-Bildung).

### Versuche an Pflanzen.

Auch der Pflanzenkörper hat sein Wachstums-Hormon, das «Auxin»*), das die Streckung der durch Zellteilung neu gebildeten kleinen Zellen bewirkt. Es wurde von Kögl und Went entdeckt.

Wachstums-Hormone kommen somit in der ganzen Natur vor.

Das Auxin wird von der Pflanze in ihrer Spitze produziert, denn schneidet man einem wachsenden Pflanzenkeimling die Spitze ab, so lässt seine Wachstumsgeschwindigkeit nach, klebt man jedoch die abgeschnittene Spitze mit Gelatine wieder auf, so fängt der Keimling sofort wieder zu wachsen an. Das gleiche geschieht auch, wenn Spitze und Stumpf ohne sich zu berühren mit einem wassergefüllten Glasrohr verbunden sind. Legt man jedoch ein Glasplättchen dazwischen, so hört das Wachstum wieder auf.

Damit nach einer Verwundung die Zellteilung wieder einsetzen kann, bedarf die Pflanze noch eines vom Siebteilgewebe des Gefässbündels abgesonderten Saftes.

### Tierversuche.

Die frühzeitige Entfernung des Hypophysen-Vorderlappens bewirkt: Wachstumsstillstand.

Bei jugendlichen Tieren kommt es zu einem vollständigen Stillstand des Wachstums, so dass diese Tiere Zwerggebilde verbleiben. Die Versuchstiere bleiben auf infantiler Stufe, behalten die Milchzähne, die Ossifikation der Knorpel wird verzögert, Eiweiss- und Kohlehydrat-Stoffwechsel ist herabgesetzt, die Keimdrüsen sowie die sekundären Geschlechts-Charaktere entwickeln sich nicht, und es bildet sich starker Fettansatz (Aschner, Biedl, Cushing 1912), während umgekehrt

Implantation von Hypophysen-Vorderlappen mit reichlich eosinophilen Zellen oder Injektionen von Wachstums-Hormon das Wachstum fördern.

Auf Kaulquappen, die, ihrer Hypophyse beraubt, zwerghaft geblieben waren, transplantierten Allen und Smith Hypophysen-Vorderlappen und konstatierten: rasches Wachstum. Normale Tiere entwickelten sich 3 Monate nach Implantation von Ochsen-Hypophysen zu Riesentieren.

Auch bei Salamandern kam es zu Riesenwuchs (Uhlenhut).

---

*) «Auxin» kommt auch im Tierkörper und besonders im Schwangeren-Harn vor.

Bei Ratten, deren Knorpel sich nie verknöchern, bewirkt vermehrte Hypophysen-Vorderlappen-Tätigkeit stets Riesenwuchs (Evans). Rattenweibchen reagieren auf Wachstums-Hormon stärker als Männchen, können ausserordentlich gross werden und Körperlängen erreichen, die nach Menschenmass berechnet 3—3²/₃ m ausmachen würden. Das Gewicht kann bei Männchen auf 900 gr. steigen (normal 450 gr.) und bei Weibchen auf 700 gr. (normal 300 gr.). Hört die Hormon-Behandlung der Tiere auf, so erfolgt ein jäher Gewichtssturz, ohne dass das Skelett betroffen wird.

Einem im Alter von 8 Wochen hypophysektomierten Hund, der kein Wachstum mehr zeigte, wurde 4 Wochen später regelmässig Wachstums-Hormon zugeführt. Nach 31 Wochen übertraf dieses Tier an Grösse und Gewicht die Kontrolltiere.

Da beim Hund zur Pubertätszeit eine Verknöcherung der Epiphysen-Linien eintritt, so löst eine Hypophysen-Implantation oder die Einspritzung von Hypophysen-Extrakten

beim jungen Tier: Riesenwuchs aus, während es

b e i m a u s g e w a c h s e n e n T i e r: nur noch zu A k r o m e g a l i e kommen kann.

Bendict, Putnam und Teel injizierten ausgewachsenen Hunden Monate lang starke Dosen von Hypophysen-Extrakten und erzeugten so experimentell eine Akromegalie und auch

Evans hat mit Wachstums-Hormon bei Hunden nicht nur beschleunigtes Wachstum, Vergrösserung von Herz und Leber und Splanchnomegalie, sondern auch typische Akromegalie, wie wir sie beim Menschen kennen, hervorrufen können.

## Physiologisches.

M o n o c h r o m e s L i c h t h a t e i n e n d i r e k t e n E i n f l u s s a u f d a s W a c h s t u m v o n P f l a n z e n u n d T i e r e n.

Rubinrotes Glas lässt nur die langwelligen roten Strahlen einwirken, während blaues Glas dieselben absorbiert und nur die kurzwelligen blauen Strahlen der Lichtquelle einwirken lässt. Also «Rot tilgt Ultraviolett» und umgekehrt*).

Bei Beleuchtung mit spektral zerlegtem Licht flüchten die Samenfäden aus der Zone des blauvioletten in das Gebiet des roten

*) Rot löscht auch Phosphoreszenz, während Blau dieselbe verstärkt (v. Ries).

Lichtes, woselbst sie viel länger beweglich bleiben als im grünen, blauen oder violetten Licht (v. Ries).

Legt man auf einen Ameisenhaufen einen roten und einen blauen Glaskasten, so sammeln sich alle Ameisen unter dem roten Glas, weil sie dort bessere Lebensbedingungen finden.

Rotlicht-Bestrahlung fördert Wachstum: Ratten, die in rubinroten Glaskasten aufwachsen, werden grösser als die Kontrolltiere und haben grösseres Gewicht. Sie zeigen gute Fresslust, wachsen zu Riesenexemplaren heran, und haben kräftige Behaarung. Rotlicht fördert folglich die Abgabe von Wachstums-Hormon, während

Ultraviolettes Licht das Wachstum hemmt und die Entwicklung der Tiere stört «Lichttod der Tiere».

Monochromes Licht hat auch einen indirekten Einfluss auf den Organismus, z. B. bei Zufuhr vorbestrahlter Nahrung (wie Ergosterin).

### Hormonales.

Das geordnete, harmonische Zell-Wachstum des gesamten Organismus, wie das anarchische, disharmonische Zell-Wachstum einzelner Gewebe (benigne oder maligne Tumor-Bildung) werden gefördert durch das:

Wachstums-Hormon der Hypophyse: Zellwachstum
Hypophysen-Prolan A (Mitosin): Kernteilung
Schilddrüsen-Hormon: Stoffwechsel der Zelle;

gehemmt durch die:

Keimdrüsen-Hormone: Sertoli-Hormon und Follikel-Hormon.

Wieweit das Wachstums-Hormon die Vitamine A und B beherrscht, ist noch nicht klargelegt.

### Vermehrte Bildung von Wachstums-Hormon

führt auch beim Menschen in der Entwicklungszeit, vor der Pubertät, d. h. bevor die Epiphysen-Knorpel sich verknöchern, zu Riesenwuchs, dagegen beim ausgewachsenen Organismus, nach Verknöcherung der Epiphysen-Knorpel zu Akromegalie.

Früher wurden solche Menschen nur als Kuriositäten betrachtet und erst in letzter Zeit hat sich die endokrinologische Wissenschaft mit ihnen beschäftigt.

## Hochwuchs (Riese*).

Das scharf charakterisierte Bild des gesteigerten, aber wohlproportionierten Längenwachstums ist verschieden vom hochwüchsigen Eunuchen, der wie auf Stelzen steht.

Der Riese ist harmonisch gewachsen und trägt besonders in seiner Jugend angenehme Züge. Alles an ihm ist in grossem Massstab (auch die sella turcica im Röntgenbild).

Ich erinnere an die «langen Kerle» der Potsdamer Garde von Friedrich Wilhelm I.

Lanney berichtet von einem Riesen, der 2,04 m hoch war.

«Endocrinology» bringt 1932 das Bild eines 13½jährigen Riesen, der 139 kg. wog und 2,16 m gross war.

Der grösste Soldat des Weltkrieges, Benefiziat Peter Zimmermann von Landshut (Bayern), mass 2,24 m.

Winkelmeyer mass nach Virchow 2,27[78] m.

Minu Gogea aus Mirschen (Rumänien) mass angeblich 2,35 m bei 145 kg. Gewicht. Er starb 1936 im Alter von 22 Jahren.

Hoskins meldet als Höchstmass 2,40 m.

Möller-Christensen gibt die Photographie eines 35jährigen Riesen, der 2,42 m gross war und dessen Epiphysen-Linien sich noch nicht verknöchert hatten**).

Saad Mohamed Ghazi von Hadra bei Alexandrien war mit 22 Jahren noch von normaler Grösse (1,70 m). Nach einem schweren Sturz von einem Gerüst fing er sehr stark zu wachsen an und erreichte mit 26 Jahren eine Länge von 2,95 m.

Fuchs traf in Persien einen Riesen, der 3,20 m mass und 200 kg. schwer war, wohl der grösste Mensch der Welt.

Kemp und Okkels berichten über seltene Fälle von Menschen, die noch mit 40 und 50 Jahren gewachsen sind.

### Familiärer oder rassiger Hochwuchs.

Dass der Funktionsgrad einer Drüse bis zu einem gewissen Grad erblich ist (genau wie die Milcherzeugung beim Rind und die Legetüchtigkeit bei einigen Geflügelrassen), beweist die Tatsache, dass es ganze Rassen gibt, die lang und gross sind. So die hochgewachsenen Küstenneger, und die grossen Rassen der Schweden, Engländer und Germanen.

---

*) Die Mythologie berichtet von gewaltigen Riesen, die in grauer Vorzeit die Steinmassen unserer Gebirge aufgeschichtet und im gigantischen Spiel einzelne Blöcke in die Ebene hinausgeschleudert haben und von Hünen, die in Höhlen wohnten.

**) Bei Riesen tritt die Pubertät meist spät ein.

Normale Riesen haben eine ungekürzte Lebensdauer, während akromegale und eunuchoide Riesen meist vor dem 35. Lebensjahr sterben.

## Gipfel-Wuchs oder Knochen-Endwuchs (Akromegalie).

Diese Krankheit wurde 1864 von Friedrich, Langer und von Verga zuerst beschrieben, 1886 von Pierre Marie und von Minkowski als Folge einer Hypophysen-Überfunktion erkannt und 1929 von Bendict, Putnam, Teel als solche an Hunden experimentell erzeugt.

Die Akromegalie ist meist als ein rein eosinophiles Adenom gekennzeichnet und tritt erst mit dem 20. Lebensjahr auf, wenn sich die Epiphysen-Linien schon geschlossen haben. Bei Kindern ist sie äusserst selten (Atkinson 1931).

Ist das enchondrale Wachstum beendet und sind die Knochenfugen verknöchert, so macht sich eine intensive Einwirkung von Wachstums-Hormon in den «Akren» (Enden) bemerkbar und führt so zu unproportioniertem Wachstum besonders der Extremitäten-Enden (der Hände und Füsse) und des Gesichts.

Es entwickeln sich zahlreiche Osteophyten und die Knochen des Skeletts werden stark verdickt. Auch die Schädeldecke wird dicker, so dass sich der Patient einen grösseren Hut kaufen muss.

Die Gesichtszüge vergröbern sich zu «Bulldoggen-Gesicht» und alle vorspringenden Partien vergrössern sich bedeutend:

Die Augenbögen sind vorstehend und bilden Wülste, so dass die Augen in tiefen Höhlen liegen.
Die Jochbogen sind stark geprägt,
die Nase verdickt, gross und breit,
die Unterlippen wulstig,
die Ohren volumreich,
die Zunge massig, die Sprache schwerfällig,
der Gaumen und der Kehlkopf weit,
die Stimmbänder hypertrophisch und die Stimme rauh und tief.
Besonders der Unterkiefer ist grobschlächtig und steht stark hervor, so dass das in die Länge gezogene Gesicht dadurch viereckig wird, «Athletentyp».
Die Schneidezähne rücken auseinander,
die Okzipitalschuppe ist mächtig,
der Brustkasten breit.

Hände und Füsse werden unverhältnismässig gross, plump und schwer (blasse Tatzen), sodass der Patient grössere Handschuhe und Schuhe kaufen muss. Die Finger nehmen Wurstform an, die Ringe drücken und müssen geschnitten werden, und die grosse Zehe wird grotesk.

Die Eingeweide sind volumreich (Megalosplanchnie).

Die Haut ist meist verdickt, grobfaltig, schlapp und weich.

Dichtes, zottiges Haar wächst weit herab in die Stirn, die Aubrauen sind buschig, der Bart borstig, und die Becken- und Schenkelpartien sind stark behaart, «Gorillatyp».

Kurz: Hypertrophie der Knochen, der Muskelmassen, der Eingeweide und der Haut, mit auffallender Vergrösserung der vorspringenden Skelettpartien.

Im Röntgenbild zeichnet sich der Türkensattel weit ausgehöhlt. Die stark vergrösserte Hypophyse kann auf die Sehnervenkreuzung drücken und zu Sehstörungen führen. Die Kranken haben ein Gefühl, wie wenn sie Scheuklappen trügen (bitemporale Hemianopsie) und können sogar vollständig erblinden.

Auch allgemeine Hirndruck-Symptome, wie Kopfweh, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Gedächtnisschwäche, Teilnahmslosigkeit können auftreten. Die Sehnenreflexe verhalten sich je nach dem Hirndruck.

Bei der gesteigerten Abgabe von Wachstums-Hormon kommt es nicht selten vor, dass die eosinophilen Hypophysen-Zellen dafür zu wenig inselzellenanregendes Hormon sezernieren, daher sind 40 % der Akromegalen zuckerkrank.

Durch Druck des eosinophilen Adenoms auf die basophilen Hypophysen-Zellen kann auch die Hypophysen-Prolan-Abgabe leiden. Als Folge sehen wir atrophische Genitalien mit Störungen der Geschlechtsfunktion, fehlender Libido, Impotenz, Ausfall der Menstruation und Konzeptionsunfähigkeit.

Wachstums-Hormon wird bei Akromegalen weder im Blut noch im Urin gefunden.

Die Verplumpung des Gesichts und der Extremitäten, sowie gewisse Sehstörungen, wie sie während der Schwangerschaft auftreten, sind durch eine Graviditätshypertrophie des Hypophysen-Vorderlappens bedingt und verschwinden post partum rasch wieder. Der Ausdruck solcher Frauen wird gröber und plumper und sie sind gezwungen während jeder Schwangerschaft grössere Handschuhe und Schuhe zu tragen. Wachstums-Hormon wird auch bei ihnen weder im Blut noch im Harn gefunden.

Bei Hemiakromegalie ist nur die eine Körperseite betroffen, was bei Hypophysen-Tumoren vorkommen kann.

Es gibt auch klinisch typische Fälle von Akromegalie ohne dass eosinophile Hypophysen-Vorderlappen-Adenome bei der Leichenschau gefunden werden, sogenannte «mesenzephale» Akromegalie.

Überfluss an Wachstums-Hormon sowohl vor als auch nach dem Epiphysen-Schluss gibt:

Akromegale Riesen

oder besser gesagt, der Riese akromegalisiert sich.

Der bekannte grosse «Elsässer Bauer» mass urkundlich beglaubigt 2,68 m und war akromegal.

Differential-diagnostisch können bei Akromegalie in Betracht kommen:

Hypertrophierende Osteoarthropathie (P. Marie) mit Trommelschlegel-Fingern.

Leontiasis ossea (Virchow), eine diffuse Hyperostose.

Riesen mit multiplen, tumorartigen Exostosen.

Cranium progeneum (L. Meyer.)

**Behandlung des hypophysären Hochwuchses.**

Eine Röntgen-Behandlung mit starken zerstörenden Dosen, um die vermehrte Sekretion zu hemmen, birgt grosse Gefahren, da sie gleichzeitig auch andere Hypophysen-Zellen schädigen kann.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Wir müssen versuchen, das im Überfluss gebildete Wachstums-Hormon der eosinophilen Zellen mit Hormonen der basophilen Hypophysen-Zellen (z. B. Hypophysen-Prolanen) abzubremsen.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Transplantation von Hypophysen ausgewachsener Tiere, die reichlich basophile Zellen enthalten.

Durch operative Entfernung des eosinophilen Hypophysen-Adenoms nach v. Eiselsberg und v. Hohenegg u. a. können wir wohl die Akromegalie-Symptome auf dem Status quo erhalten, solche Eingriffe haben jedoch eine Mortalität von 9 % und sind nur zu raten, wenn es gilt, die Augen zu retten.

## Wachstums-Hormon und Krebs.

Der Gedanke, dass Wachstums-Hormon, welches Riesenwuchs und Akromegalie, also pathologisches Wachstum verursacht und Tumor-Wachstum fördert, auch bei Krebsbildung mitbeteiligt sei, war logisch*).

In der Jugend haben wir ein hormonales Übergewicht der eosinophilen Wachstums-Zellen. Das Wachstum kann sich jedoch zu dieser Zeit ungestört als Längen-Wachstum in den Epiphysen-Linien auswirken.

Während der geschlechtsreifen Zeit tritt die basophile Zellsekretion stärker hervor und das Wachstums-Hormon, das noch gebildet wird, kann sich nach der Verknöcherung der Epiphysen-Knorpel als akromegales Breiten-Wachstum auswirken.

Im Verlauf der Übergangsjahre (3. Phase) kommen die eosinophilen Wachstums-Zellen wieder mehr zur Geltung. Das Wachstum kann sich zu dieser Zeit nicht mehr als Längen-Wachstum und kaum mehr als akromegales Wachstum auswirken, wohl aber wucherndes Wachstum an chronisch geschädigten Stellen auslösen.

Ramussen hat festgestellt, dass in alten Hypophysen die eosinophilen Wachstums-Zellen sich in dreifacher Übermacht über die basophilen Zellen vorfinden. Es kreist also im Alter, proportional gemessen, Wachstums-Hormon in gefährlichen Mengen im Organismus, das sich wahrscheinlich nur noch in wildem Wachstum auswerten kann.

Burnett und Robertson haben mit Ochsen-Hypophysen den Ratten-Krebs zu starker Wucherung und grosser Virulenz gebracht, und

Hofbauer hat gezeigt, dass die eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens bei weiblichen Tieren eine markante Proliferation des Cervixepithels hervorrufen können.

Neben Wachstums-Hormon findet sich auch Wachstums-Vitamin A und Cholesterin in gutartigen wie bösartigen Tumoren (Vogt). Je bösartiger und je zellreicher eine Geschwulst ist, desto grösser ihr Gehalt an Vitamin A.

Weiteres über Hormone und Krebs siehe bei Hypophysen-Prolan A (Seite 128 und folgende, ferner 171).

---

*) Vergleiche Niehans: Krebs und endokrine Drüsen (Benno Schwabe, Basel) 1933 mit Begleitschreiben.

## Mangel an Wachstums-Hormon.

Armut an Wachstums-Hormon kann bedingt sein:
sowohl durch Mangel an eosinophilen Hypophysen-Zellen, als auch durch Adenome der basophilen Zellen oder der Hauptzellen, die einen Druck auf die eosinophilen Zellen ausüben und sie so in ihrer Sekretions-Arbeit behindern.

Je nach dem Zeitpunkt, an dem die eosinophilen Zellen kein Wachstums-Hormon mehr abgeben, prägen sich verschiedene Krankheitsbilder. So kommt es

vor der Pubertät zu: wohlproportioniertem Kleinwuchs (Zwerg),
nach der Pubertät zu: Spitzen-Kleinwuchs (Akromikrie).

## Wohlproportionierter Kleinwuchs (Zwerg)*).

Paltauf hat als erster den Zwergwuchs auf eine Unterfunktion der Hypophyse zurückgeführt, und Aschner hat 1909 durch klassische Experimente an jungen Hunden bewiesen, dass nach der Entfernung der Hypophyse sofort ein Wachstumsstillstand eintritt. Selbst bei bester Ernährung und Pflege nehmen die Versuchstiere kein einziges Gramm mehr zu (Dandy, Reichert).

In den Hypophysen der von MacDowell, Smith, Snell und Tage Kemp gezüchteten Zwergmäuse-Stämmen fehlten die eosinophilen Zellen, daher auch das Wachstums-Hormon. Bei Zufuhr von Wachstums-Hormon dagegen wuchsen solche Zwergmäuse zu normalen Tieren heran.

Beim Menschen prägt Mangel an Wachstums-Hormon im jugendlichen Alter wohlproportionierte Miniatur-Gestalten, zierliche Figürchen mit normalen, aber zeitlebens kindlichen Dimensionen. Der Oberkörper ist länger als der Unterkörper**). Hände und Füsse sind zart, der Kehlkopf klein, die Stimme hoch und schreiend, die Haut weich und leicht verletzbar. Keine Deformitäten an Rumpf und Gliedern. Falta beobachtete eine verzögerte Epiphysen - Verknöcherung, eine mangelhafte Entwicklung der Knochenkerne und eine abnorm kleine Sella turica.

Seelisch und intellektuell entwickeln sich wohlproportionierte Zwerge meist normal. Einzelne haben ein scheues Wesen und Minoritätsgefühl, andere sind zänkisch und undiszipliniert. Viele

---

*) Alte Sagen berichten von Zwergen, die in Felsen und Wäldern leben und vom Zwergkönig Laurin.

**) Im Gegensatz zum jugendlich eunuchoïden Hochwuchs mit seinen auffallend langen unteren Extremitäten.

sind sehr begabt, geschickte Artisten, und aus der Geschichte sind ganz hervorragende Zwerge bekannt.

### Familiärer und rassiger Kleinwuchs.

Es gibt zahlreiche gesunde Familien mit Kleinwuchs.

Kleine Rassen*) sind:

die zwergwüchsigen zentralafrikanischen Pygmäen**),
die südafrikanischen Buschmänner,
die norwegischen Lappländer und
die mongolische Rasse,

welche durchschnittlich nicht über $1^1/_2$ m***) wachsen.

Unter den ausgesprochenen Zwergvölkern ist Kryptorchismus und Keimdrüsen-Insuffizienz häufig, daher sind sie kinderarm, trotzdem ihre Frauen normal gebären können.

### Spitzen-Kleinwuchs (Akromikrie)

wurde von Brugsch 1927 zum erstenmal beschrieben.

Die Verkleinerung der akralen Knochenpartien (Knochen-Gipfel) wegen Mangel an Wachstums-Hormon, ist das Gegenstück zu Akromegalie und tritt wie diese erst nach Verkalkung der Epiphysen-Knorpel auf. Sind die Knorpel verknöchert, so kann sich das Defizit dieses Hormons nur noch in den äussersten Körperteilen bemerkbar machen und wir haben das typische Bild der Akromikrie: kleine, schmale Hände und Füsse, feine Nase, kleine Ohren, schmale Lippen, zierlicher Mund, Spitzbogen-Gaumen mit Abweichung der Zahnstellung. Unterkiefer wenig entwickelt und zurückstehend, Skelettknochen dünn, Ligamente locker, Weichteile schwach entwickelt, kurz, der Typus eines Schwächlings. Im Röntgenbild sieht man mitunter Kallusbildung am Boden der sella turcica nach Fraktur infolge Zangengeburt.

Differential-diagnostisch kommen in Betracht:

Epiphysärer Zwergwuchs mit infantilistischen Genitalien (Hyperfunktion der Epiphyse).

---

*) Schon Homer, Herodot und Aristoteles wissen von Zwergvölkern zu erzählen.

**) Von Schweinfurt 1871 zum erstenmal genauer beschrieben. Ausser den afrikanischen wurden auch asiatische und melanesische Pygmäen bekannt.

***) Bei den reinsten afrikanischen Pygmäen, dem Stamm der Efe (Bambuti), sind die Männer durchschnittlich 1.44 m, die Frauen 1.33 m gross. Die minimale Körpergrösse beim Erwachsenen beträgt 1.18 m.

Thyreogener Zwergwuchs (myxödematöser Rundwuchs) wegen Mangel an schilddrüsenanregendem Hypophysen-Hormon oder an Schilddrüsen-Hormon.

Der rundlich fettgepolsterte Zwerg zeigt Veränderungen an Haut und Haaren. Sein Grundumsatz ist herabgesetzt. Das Knochenwachstum hört auf, die Genital-Entwicklung ist mangelhaft.

Solchen Zwergen fehlt die Intelligenz und sie leiden auch an psychischen Defekten.

Kretinismus ist familiär und regional bedingt. Idiotie.

Mongoloide Degeneration zeigt ebenfalls Minderwuchs, gepaart mit hochgradigem Schwachsinn.

Da bei Durchführung der Abderhalden-Abwehrferment-Reaktion nicht nur Abwehrfermente für Hypophyse, sondern auch für Schilddrüsen, Nebennieren und Keimdrüsen gefunden werden, so müssen hier neben den eosinophilen auch die basophilen Hypophysen-Zellen in ihrer Entwicklung frühzeitig gestört sein (vielleicht durch Hyperfunktion der Epiphyse).

Thymus-Zwerg.

Im Tierversuch bleiben Jungtiere nach Thymektomie klein.

Beim menschlichen Thymus-Zwerg gibt der Thymus seine hochwertigen Nährstoffe an den Organismus nicht ab. Wir finden daher eine Hyperplasie des Thymus und des lymphatischen Systems, ferner eine pastöse Hautbeschaffenheit mit Neigung zu Ekzemen, Blässe und eine mehr oder minder manifeste Tetanie. Zurückbleiben der sexuellen Entwicklung. Psychische Trägheit.

Zwergwuchs bei vorzeitigem Eintritt der Pubertät wegen frühem Schluss der Epiphysen-Linien.

Diese Zwerge sind gesellschaftlich und intelligent, waren früher Hofnarren und spielen heute den dummen August im Zirkus.

Der sogenannte senile Zwerg (Gilford, Variot, Pironeau) ist ein polyglandulär bedingter Zwergwuchs.

Die Diaphysen sind kümmerlich, die Zwischenknorpel verschwunden. Die Kinder bleiben unentwickelt und haben dabei greisenhaftes Aussehen. Ihre Haut liegt in Falten, das Haarkleid fehlt, der Bauch ist aufgetrieben.

Gilford fand bei der Autopsie eine Hypertrophie des Thymus mit gleichzeitiger Sklerose der Nebennieren, wie wir sie im Alter finden.

Der rachitische Zwerg.

Er ist durch eine Avitaminose bedingt und folglich eine «Kümmerkrankheit».

Das Fehlen von Vitamin D oder von Kalzium, wie auch eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen führt zu Entkalkung des Knochensystems mit typischer rachitischer Verbiegung der Wirbelsäule (Skoliosen) und der Glieder, besonders der Beine und Rosenkranz der Rippen. Die Nasenwurzel ist selten eingezogen.

Fötale Rachitis (Virchow, Wilton): Achondroplasie, Chondrodystrophie. Hier sehen wir eine fötale Entwicklungsstörung der Epiphysenknorpel. Alle Röhrenknochen stellen das Wachstum ein, so dass die Glieder kurz bleiben, während auf dem ziemlich normal entwickelten Rumpf ein grosser Kopf mit eingesunkener Nasenwurzel ruht.

Intelligenz und geschlechtliche Entwicklung sind meist normal. Das Leiden ist erblich.

Dystrophische Formen des Zwergwuchses, «Kümmerwuchs», können auch als Folge von Lues, Tuberkulose, Malaria, Pellagra und schweren Nährschäden entstehen.

Kongenitale oder früherworbene Nierenschäden können den sogenannten

«Renalen Zwergwuchs» bedingen.

Beim Pottschen Zwerg ist nur der Rumpf kurz, die Extremitäten sind normal.

Beim chondrodystrophischen Zwergwuchs ist keine endokrine Ursache gefunden worden, vielleicht handelt es sich um eine Sklerose der Wachstums-Knorpel, oder um ein Fehlen von Knorpelgewebe (Achondroplasie), so dass der Körper in der Knochenbildung gehemmt ist.

Diese eigenartige Krankheit ist oft erblich und wird schon im fötalen Leben gebildet.

Der chondrodystrophische Zwergwuchs ist charakterisiert durch sein Missverhältnis zwischen dem auffallend grossen Kopf mit vorgewölbter Stirn und eingesunkener Nasenwurzel, ziemlich normalem Rumpf und grotesk verkürzten, meist verkrümmten Gliedern.

Der Gang ist aufrecht, aber mit ihren kleinen Schritten kommen diese Zwerge nicht voran. Der Körper ist breit, gedrungen und kräftig, die Behaarung stark, die Genitalien gut entwickelt, ihre Funktion ungestört. Wegen der verengten Becken der Frauen

sind jedoch die Geburten sehr erschwert. Somit ist auch diese Zwergform in der Fortpflanzung gehemmt und deshalb selten.

### Behandlung des hypophysären Kleinwuchses.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Das gereinigte Wachstums-Hormon Evans ist im Handel noch nicht zu bekommen.

Andere Hypophysen-Vorderlappen-Präparate enthalten neben Wachstums-Hormon meist noch keimdrüsenanregende Hypophysen-Hormone, die Geschlechtsreife und damit auch den Schluss der Epiphysen-Fugen fördern, also das Wachstum hemmen. Nach Evans, Meyer und Simpson ist es möglich, mit Eisessig das gonadotrope Hormon zu zerstören, während das Wachstums-Hormon erhalten bleibt.

Verfütterung von Hypophysen-Vorderlappen:

Evans und Long sahen bei Mäusen selbst bei forcierter Verfütterung von frischer Hypophysen-Vorderlappen-Substanz, die doch ein ausgezeichnetes Futter ist, niemals die geringsten Spuren einer Wachstums-Beschleunigung, denn das Wachstums-Hormon ist äusserst zart und unbeständig und wird nicht nur durch Hitze und selbst durch mässige Temperaturen zerstört, sondern auch durch Säuren (Magen) und starke Basen (Darm), sowie gastrointestinale Fermente rasch vernichtet (Janssen, Lesser). Es lässt sich auch nicht konservieren.

Einspritzungen von Wachstums-Hormon:

Engelbach berichtete 1932 über ein Wachstum von 7 cm bei einem 9jährigen hypophysären Zwerg bei 9½ Monaten Behandlung mit täglichen Injektionen von gereinigtem Evans-Wachstums-Hormon.

Nach Rivoire wirkt das Wachstums-Hormon durch Anregung der Thymus-Drüse, aus der Ascher 1930 eine Substanz «Thymocrescin» gewinnen konnte, die das Wachstum von Ratten anregt. Auch Rowntree hat berichtet, dass die Anwendung von Thymus-Extrakten bei Ratten in den ersten Lebenswochen zu einer sehr bemerkenswerten Wachstumsbeschleunigung führt.

Smith hat 1933 im Tierversuch gezeigt, dass man bessere Resultate verzeichnet, wenn man gleichzeitig sowohl Hypophysen-Vorderlappen- als auch Schilddrüsen-Extrakte verwendet.

Engelbach und Schäffer haben 1934 sieben jugendliche Zwerge ein Jahr lang mit Injektionen von je 2 $cm^3$ Antuitrin G. (Parke-Davis) zusammen mit Schilddrüsen-Extrakt behandelt. Vier dieser Kinder, bei denen die Verknöcherung verspätet war (was glücklicherweise bei menschlichem Zwergwuchs öfter vorkommt) wuchsen 10—20 cm.

Riddle hat 1935 mitgeteilt, dass die Silberzwergmaus besser wächst, wenn man ihr eine Kombination von wachstums-, schilddrüsenanregenden und milchdrüsenanregenden Hypophysen-Hormonen zuführt.

Collip beobachtete 1934 an hypophysenlosen Ratten, dass Wachstums-Hormon-Präparate nach einigen Wochen ihre Wirksamkeit verlieren und erklärt dies durch das Auftreten von Anti-Hormonen. Seine Wachstums-Kurven zeigen nach 30tägiger Behandlung einen plötzlichen Wachstumsstillstand mit nachfolgendem Gewichtsverlust.

Embryonal-Saft:

wirkt in erster Linie kräftigend, aber auch wachstumsfördernd.

Rotlicht-Bestrahlung:

soll auf hypophysäre Zwerge günstig wirken und die Sekretion von Wachstums-Hormon fördern.

Rachitische Zwerge dagegen werden mit Blaulicht (Quarzlampe) bestrahlt. Auch Höhensonne bei gleichzeitiger Kalkzufuhr und Lebertran.

Das Wachstums-Hormon als Verjüngungsmittel:

Die interessanten Untersuchungen von Lee und Schaffer haben ergeben, dass die mit Wachstums-Hormon k u r z behandelten Tiere die charakteristischen Altersveränderungen wie Abnahme des Gehaltes an Wasser, Stickstoff, fettfreiem Trockengewebe und Asche, sowie eine Zunahme des Fettgehaltes nicht zeigen.

Dagegen hat die d a u e r n d e Anwendung von Wachstums-Hormon bei Tieren vorzeitige Senilität ergeben (Evans).

C h i r u r g i s c h e E n d o k r i n o - T h e r a p i e :

Smith implantierte einer hypophysektomierten, jungen, männlichen Ratte während 70 Tagen täglich frische Ratten-Hypophyse

und beobachtete während des ganzen Zeitabschnitts Skelettwachstum und Gewichtszunahme ohne Rückschlag.

Ich habe menschlichen Zwergen im Alter von 8—26 Jahren Hypophysen-Vorderlappen von jugendlichen, im stärksten Wachstum begriffenen Tieren*) implantiert. Damit die Epiphysen-Linien der Patienten während der Zeit der Zellteilung und Streckung nicht durch das eigene Körpergewicht belastet werden, lasse ich die Patienten wenigstens drei Wochen liegen.

Resultat: Grössenzunahme bis zu 18 cm (meist 1 cm pro Monat). Ein Patient wurde 1,72 m lang und militärdienstpflichtig.

Da es auch endokrine Wachstums-Anomalien gibt, die nicht hypophysär bedingt sind, so wollen wir eine kurze Zusammenstellung der bekanntesten Wachstumstypen folgen lassen:

| | |
|---|---|
| Wohlproportionierter Hochwuchs: (Riese) | Überfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen vor der Verknöcherung der Knorpel. |
| Gipfelwuchs (Akromegalie): (Knochen-End-Wuchs) | Überfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen nach der Verknöcherung der Knorpel. |
| Akromegaler Riese: | Überfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen vor und nach der Verknöcherung der Knorpel. |
| Wohlproportionierter Kleinwuchs: (Zwerg) | Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen vor der Pubertät. |
| Spitzen-Kleinwuchs (Akromikrie): | Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen nach der Pubertät. |
| Akromikrie-Zwerg: | Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen vor und nach der Pubertät. |
| Hypophysäre Magersucht: | Überfunktion der eosinophilen Hypophysen - Zellen (Fett - Stoffwechsel-Hormon). |
| Segmentäre Fettleibigkeit: | Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen (Fett-Stoffwechsel-Hormon). |

*) Die Hypophyse von jugendlich kastrierten Tieren, wie z. B. von Ochsen, soll mehr Wachstums-Hormon enthalten als die normaler Tiere, z. B. von Schafen.

| | |
|---|---|
| Hypophysäre Kachexie (Simmonds): mit hohlen Augen | Unterfunktion der basophilen Hypophysen-Zellen. |
| Dystrophia adiposo-genitalis: | Unterfunktion der chromophilen Hypophysen-Zellen. |
| Kleiner Baby-Typ: (mangelhafte Genital-Entwicklung) | Überfunktion der Epiphyse. |
| Grosser Baby-Typ: (Infantilismus) | Mangel an Hypophysen-Prolanen. |
| Kleiner, früh geschlechtsreifer Typ: (mit normalen Genitalien) | Reichtum an Hypophysen-Prolanen. |
| Grosser, früh geschlechtsreifer Typ: (mit auffallend starker Genital-Entwicklung). | Unterfunktion der Epiphyse. |
| Schlankwuchs: (leicht erregbare, dünne Menschen mit Glanzaugen); (aufgeregte, abgemagerte Patienten mit Glotzaugen: Basedow). | Überfunktion der Schilddrüse. |
| Rundwuchs: (schwerfällige, gleichmässig fette Gestalten). | Unterfunktion der Schilddrüse. |
| Kümmerwuchs der Säuglinge: | Mangelhafte Thymus-Funktion. |
| Muskulöser Wuchs: (Herkules-Gestalt) | Überfunktion der Sertoli-Zellen der männlichen Keimdrüsen. |
| Muskelschwund-Wuchs: | Unterfunktion der Sertoli-Zellen der männlichen Keimdrüsen. |
| Ausgeprägter männlicher Typ: | Starke Funktion der Leydig-Zellen bei schwacher Funktion der Steinach F-Zellen. |
| Weiblicher Typ beim Mann: (Feminismus) | Schwache Funktion der Leydig-Zellen bei starker Funktion der Steinach F.-Zellen. |
| Ausgeprägter weiblicher Typ: | Starke Funktion der Follikel-Zellen bei schwacher Funktion der Berger-Zellen. |
| Mannes-Typ beim Weib: (Virilismus) | Schwache Funktion der Follikel-Zellen bei starker Funktion d. Berger-Zellen. |

| | |
|---|---|
| Matronen-Typ des Übergangsalters: (mit Fettansatz am Abdomen) | Erlöschen der Keimdrüsen-Tätigkeit. |
| Zwitter: | Doppelgeschlechtliche Keimdrüsen-Entwicklung. |
| Fettreicher, behaarter, heller Kraft-Mensch: Männlich behaartes Weib (Hirsutismus) | Überfunktion der Nebennieren-Rinde. |
| Fettarmer, broncierter Schwächling (Addison): | Unterfunktion der Nebennieren-Rinde. |
| Eunuchoider Hochwuchs*): | nach Kastration in der Jugend. |
| Eunuchoider Fettwuchs: | infolge Kastration nach der Pubertät. |

Was die Vererbung von Störungen des Hypophysen-Vorderlappens und ihre Auswirkung auf das Wachstum des Körpers betrifft, so hat die Hundezucht das ausgesuchteste Material für die wissenschaftliche Forschung geliefert**).

Der typische wohlpropotionierte Riese der Hunde ist die grosse dänische Dogge und der irische Hetzhund oder Wolfshund.

Riesen mit ausgeprägten akromegalen Merkmalen sind der Bernhardiner und der Mastiff.

Der Bernhardiner hat die Haltung, den Gang, und die schwerfällig wischenden Bewegungen des menschlichen Riesen, sowie auch die rauhe Stimme.

Akromegalie ohne Riesenwuchs vertritt der Bluthund.

Bei ihm finden wir einen ausgesprochenen Riesenwuchs der Haut: lange, hängende Ohren, stark gerunzelte Stirn und Oberlippe: Die Extremitäten sind grob und der Körper stämmig wie bei der Akromegalie des Menschen.

Normales Wachstum zeigen Jagdhund, Vorstehhund und Schäferhund.

Echte Zwerge sind die Schosshündchen.

Die helle, kläffende Stimme des Zwergpudels gleicht der hohen Stimme des zierlichen menschlichen Zwerges.

Musterbeispiele für Chondrodystrophie mit ihren kurzen, eigentümlich geformten Knochen sind der Pekinese

---

*) Nach frühzeitig erfolgter Kastration verknöchern die Epiphysen-Fugen später als normal, was den hohen Wuchs erklärt.

**) Siehe die Arbeiten von Stockard, 1932.

und die französische Bulldogge. Die Krankheit ist schon in den Föten nachweisbar.

Im Benehmen der Bulldogge findet die ruhige, ernste Haltung des stämmigen chondrodysplastischen menschlichen Zwerges seine Parallele.

Lokalisierte Chondrodystrophie, nur in den Beinen, finden wir beim Dachshund und Bassethund.

Extreme Chondrodystrophie des Kopfes mit zarten, geraden Beinen und normaler Wirbelsäure (also eine spätere Wachstumsstörung in einem Momente, in dem das Gliedmassenskelett schon normale Grundform angenommen hatte) zeigt der Griffon und die Bulldogge.

## 2. Fett-Stoffwechsel-Hormon.

(Fett-oxydierendes Hormon)

der eosinophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Es steigert die Verbrennung, oxydiert und tilgt Fette (Gaebler) und erhöht die Körperwärme.

### Historisches.

1840 beobachtete Mohr einen Fall von Fettsucht mit teilweiser Erblindung, Gedächtnisschwund und allgemeiner Schwäche. Bei der Leichenschau wurde eine Hypophysen-Geschwulst gefunden.

1930 wurde das Fett-Stoffwechsel-Hormon von Anselmino und Hoffmann aus dem Hypophysen-Vorderlappen**) des Ochsen isoliert. Funk fand es im Urin. Der Urin schwangerer Frauen enthält kleine Mengen dieses Hormons.

1932 transplantierte Niehans Hypophysen-Vorderlappen jugendlicher Tiere auf Menschen mit hypophysärer Fettverteilung.

### Chemisches.

Das Hormon ist wasserlöslich, in alkalischem und zum Teil noch in neutralem, nicht aber in saurem Milieu ultrafiltrierbar. Es wird durch Hitze, Säuren, starke Basen und Ultraviolettstrahlen zerstört.

---

*) Denn bei basophilem Adenom (Cushing) finden wir Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon und mit Nebennieren-Fettsucht auch eine hypophysäre Fettvertilgung.

**) Anselmino fand 1933 auch ein Stoffwechsel-Hormon im Eierstock.

## Tierversuche.

Nach Verlust der Hypophyse sehen wir meist Fettansatz*). Kestner hat bei Hunden nach Extirpation der Hypophyse eine Erniedrigung des Fett-Stoffwechsels und nach Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Substanz eine Steigerung des Fett-Stoffwechsels beobachtet.

Collip bewies im Tierversuch, dass das Fett oxydierende Hormon und das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon zwei verschiedene Hormone sind. Ersteres wirkt auch bei schilddrüsenlosen Tieren also direkt, während letzteres ohne Schilddrüse nicht zur Wirkung kommen kann.

## Hormonales.

Das Fett-Stoffwechsel-Hormon, das nach Ratten-Einheiten berechnet wird, steigert den Sauerstoffverbrauch, fördert die Oxydation der Fette im Blut und beeinflusst so direkt den Fett-Stoffwechsel.

Das Maximum der Wirkung finden wir 2—3 Stunden nach einer Injektion.

Nach Anselmino und Hoffmann spielt das Stoffwechsel-Hormon bei der Oydation der Fette die gleiche Rolle wie Insulin bei der Oxydation der Kohlehydrate. Nach einer Fett-Belastung des Organismus liefern die eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen Fett oxydierendes Hormon, um Fette zu verbrennen und nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit sezernieren die Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse reichlich Insulin, um Zucker zu fixieren.

## Überfunktion des Fett-Stoffwechsel-Hormons: Hypophysäre Magersucht.

### 1. Regionäre Magersucht der oberen Körperhälfte (Lipodystrophia progressiva).

Sie wurde von Pic-Gardare und Barraquer entdeckt, von Simon beschrieben. Ihre Pathogenese ist noch unklar.

Sie beginnt meist im 6. Lebensjahr und wurde nur beim weiblichen Geschlecht beobachtet.

Klinische Zeichen: Kopf und Oberkörper «hexenhaft» mager,

*) Eine viel stärkere Adipositas finden wir bei Verletzungen des tuber cinerei.

untere Körperhälfte gleich «einer Venus nach ultra Rubensschem Stil».

Der Fettschwund beginnt im Gesicht bis zum förmlichen Totenkopf («Totenschädelgesicht»), Abmagerung der ganzen oberen Rumpfhälfte, wobei das Fettpolster der Milchdrüsen und der Arme oft leidlich erhalten bleibt.

Lipomatose des Gesässes, der Schamhügel und der unteren Extremitäten, bisweilen auch des Unterbauchs, somit eine ganz groteske Erscheinung.

Hypertrichose, Rhinorrhoe, Polyurie und Glykosurie wurden beobachtet, auch Appetitlosigkeit, Schwäche, Verstopfung und seelische Gedrücktheit.

Die Patienten klagen hauptsächlich über Frieren und haben stets kalte, blaue Hände und Füsse.

Bei Fettzufuhr nimmt nur die untere Körperhälfte zu.

Sexualfunktion normal.

Prognose: nicht lebensgefährlich, Heilungsaussichten dagegen schlecht.

2. Hypophysäre totale Magersucht.

Diese Krankheit wurde von Falta u. a. studiert.

Schlechte Esser, die von Jugend auf an Appetitlosigkeit leiden, sogenannte «schlechte Futterverwerter» trotz reichlicher Nahrungszufuhr.

Habitus asthenicus et gracilis.

Oft ist die Ursache dieser Krankheit auch eine forcierte Nahrungsabstinenz aus Eitelkeit und Angst, dick zu werden.

Bei Kindern und Erwachsenen (besonders bei Schwangeren) kann es bis zu azetonischem Erbrechen kommen.

Bei hypophysärer Magersucht ist oft auch die Verbrennung der Kohlehydrate erhöht, was zu sehr niedrigen Blutzuckerwerten führen kann.

Die Abmagerung erfolgt durch vermehrte Oxydation der Albuminoide bei gleichzeitiger Wärmesteigerung.

Die postpartielle Magersucht
ist wahrscheinlich auch hypophysär bedingt.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht:

Thyrogene Magersucht: Hyperthyreose mit Steigerung des Grundumsatzes (Verbrauchs-Magersucht), ohne Augen-

symptome (mitunter Glanzaugen, Schweiss, Herzklopfen, Diarrhöen).

Keimdrüsen-Magersucht: «Ein guter Hahn ist niemals fett», hat aber straffe Muskulatur.

Abmagerung wegen Unterernährung, nach langem Fasten.

Abmagerung bei übermässiger körperlicher Arbeitsleistung.

Kachexie wegen chronischen Infektionen, Tumoren, Blut- oder Stoffwechselleiden.

### Behandlung der hypophysären Magersucht.

Psychotherapie, Liegekuren, vorsichtige Fettzufuhr, appetitanregende Mittel, keine sexuellen Exzesse, eventuell Arsen, Eisen, Kalzium. Falta hat 1925 auf die Insulin-Kur hingewiesen (kleine Dosen von 10—20 Einheiten als Injektionen, während den monatlichen Regeln auszusetzen).

Medizinische Endokrino-Therapie:
Eine Hypophysen*)-Prolan-Behandlung, die den Grundumsatz herabsetzt, wird von Köhler und Zondek empfohlen. Während mehreren Monaten täglich 200 R.E. per os und jeden zweiten Tag 150 R.E. intramuskulär. Also Hormon von basophilen Zellen zur Bekämpfung von Hormon der eosinophilen Zellen. Eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse birgt stets Gefahren.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Transplantation von Hypophysen ausgewachsener Tiere, die reichlich antagonistisch wirkende basophile Zellen enthalten.

### Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon: Hypophysäre Fettsucht (Berblinger).

Nach Hypophysen-Vorderlappen-Verlust tritt Fettsucht auf, denn bei Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon bekommt der Organismus weniger Sauerstoff, die im Blute zirkulierenden Speisefette werden mangelhaft verbrannt und ihr Überfluss nicht mehr getilgt. So werden Energien eingespart und damit der Fettansatz

*) Kein Prolan, das aus Schwangeren-Harn gewonnen wird, da es neben gonadotropen Hormon auch Stoffwechsel-Hormon enthält.

begünstigt. Wir beobachten auch vermehrte Umwandlung des Glykogens in Fett.

Das überschüssige Fett lagert sich dabei segmentär ab und wir unterscheiden folgende Typen:

1. Doppelregionäre Fettsucht:

In der Höhe von Schultern und Brust wie auch von Becken und Oberschenkeln (Reithosen-Typ) zeigen sich gürtelförmige Ansammlungen («obésité en ceinture»), die mit dem mageren Gesicht und den normalen Vorderarmen und Beinen kontrastieren.

Damit wird bei Mann und Frau der weibliche*) Typ unterstrichen.

Kurz gesagt: Fettpolster an den bekleideten, keine Fettpolster an den unbekleideten Körperteilen.

Als Ursache finden wir meist ein basophiles oder chromophobes Adenom, das die eosinophilen Zellen im Hypophysen-Vorderlappen durch Kompression an ihrer Sekretionsarbeit hindert.

2. Regionäre Fettsucht der unteren Körperhälfte.

Nur bei Frauen beobachtet.

Enorme Adipositas der Beine, gelegentlich nur der Oberschenkel und des Gesässes, während der Stamm, Arme und Kopf schlank bleiben.

Das Fett fasst sich derb und prall an und ist wasserhaltig.

3. Partielle Lipomatosen.

Die Therapie der regionären Lipomatosen erzielt wenig Erfolge. Auf Thyreoidin magern gewöhnlich nur die normalen Körperteile, nicht aber die adipösen ab.

4. Adipositas-Gigantismus der Kinder:

Bei ihr liefern die eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens viel Wachstums-Hormon, aber wenig Fett-Stoffwechsel-Hormon.

Diese Kinder sind sehr gross, haben klobige Knochen und starke Fettentwicklung an Brust, Bauch, Lenden und Oberschenkeln.

---

*) Das Gegenstück hierzu finden wir bei Überfunktion der Nebennieren-Rinde, wo beim Mann aber auch bei der Frau das Männliche hervortritt (Hirsutismus).

Differentialdiagnostisch kommen hier in Betracht:

Schilddrüsenbedingte Fettsucht: Myxödem, bei Mangel an Schilddrüsen anregendem oder an Schilddrüsen-Hormon.

Der Stoffwechsel ist herabgesetzt, das Fett wird nicht mehr genügend verbrannt, und so sehen wir am ganzen Körper gleichmässigen Fettansatz. Besonders auffallend für diesen Typ sind die sogenannten «Kolonnen-Beine».

Da Schilddrüsen-Hormon die Feinheit des Körperbaues zeichnet, so wird bei seinem Mangel die Gestalt plump. (Siehe Kapitel: Schilddrüsen anregendes Hypophysen-Hormon.)

Keimdrüsenbedingte Fettsucht: Eunuchoide Fettsucht der Spätkastration.

Bei Mangel an Keimdrüsen anregendem Hormon oder an innerer Sekretion der Keimdrüsen sehen wir das Auffüllen des Organismus mit Fett zu typisch weiblichen Formen (Gynäkomastie): Fettansammlungen an Brüsten und besonders an den untern Partien des Abdomens, ohne dass dabei, wie bei Schilddrüsenbedingter Fettsucht, der Stoffwechsel herabgesetzt sein muss. Es ist dies auch die Fettsucht zu Beginn des Übergangsalters. «Matronen-Typ».

Tritt sie frühzeitig auf, so ist sie meist verbunden mit Störungen des Geschlechtslebens (Impotenz, unregelmässige, seltene Regeln oder ihr völliger Ausfall), nebst Muskelschwäche (Myopathie).

Diese Fettsucht unterstreicht, wie die rein hypophysär bedingte Dystrophia adiposo-genitalis das Weibliche auch beim Mann (siehe Kapitel: Keimdrüsen anregendes Hypophysen-Hormon).

Fettsucht bei Überfunktion der Nebennieren.

Fettsucht besonders im Gesicht und Rumpf bei Dünnbleiben der Arme und Beine.

Fettsucht bei chronischer Insulin-Überproduktion.

Fettsucht bei biglandulären Störungen: sogenannte «Mischformen».

Hypophyso-genitale Fettsucht des Übergangsalters mit gürtelförmiger Fettverteilung (Nackenwülsten und Hängebauch).

Thyreo-genitale Spät-Fettsucht des Übergangsalters. Mit allgemeinem Fettansatz, besonders reichlich am Abdomen.

Ferner die nicht endokrin bedingten Formen der Mastfettsucht, das sogenannte «Sparschweinchen».

Regionäre Pseudo-Fettsucht durch Flüssigkeitsansammlungen in den tiefer gelegenen Körperteilen, bei denen Tannhauser durch Novasurol hochgradige Wasserverluste bewirken konnte.

Zerebrale Fettsucht (Biedl).

Sie ist rein hypothalamischen Ursprungs, hypophysäre Symptome fehlen. Ihre Ursache sind zerebrale Schäden, auch Lues cerebri, Paralyse, Enzephalitis.

Die Behandlung bei Lues spezifisch. Hypophysen-Therapie ist unnütz.

Die intensivste experimentelle Fettsucht wird nicht durch Verletzungen der Hypophyse, sondern durch die des Tuber ausgelöst. Smith hat in dieser Weise bei Ratten und Solari bei Hunden monstruöse Fettsucht erzeugt.

Im Januar 1937 starb in London Frau Hilda Wilson, die als die dickste Frau der Welt galt. Sie war bis zum 20. Lebensjahr normal, dann nahm sie unaufhaltsam zu, bis sie 315 kg. wog. Ihr Hüftumfang betrug 2,75 m.

## Behandlung der hypophysären «Fettmenschen».

Medizinische Endokrino-Therapie:

Diät: Wenig Kohlehydrate und Fette, dafür eiweissreiche Nahrung (mageres Fleisch, Eier), viel grüne Gemüse, Salat, Gurken, rohes Obst, kohlehydratarme Brotsorten (Diabetikerbrot), Saccharin statt Zucker, Beschränkung der Flüssigkeits- und Salzzufuhr. Vorsicht mit Schilddrüsen-Präparaten und Jod.

Nach Léopold Lévi ist Stickstoff-Diät ohne Einfluss. Kestner empfiehlt Präphyson*), das nur Stoffwechsel-Hormon enthalten soll.

Vernünftige Massage und Gymnastik.

Die interne Behandlung dehnt sich auf Monate aus (Bickel).

*) Auch Schwangeren-Harn enthält das Fettstoffwechsel-Hormon der Hypophyse.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Wir haben mit Transplantationen von Hypophysen-Vorderlappen jugendlicher Tiere*) Erfolge zu verzeichnen:

Patientin, 24 Jahre alt, mit typischer hypophysärer Fettverteilung kam wegen Amenorrhoe in meine Behandlung. Nach Transplantation von Schaf-Hypophysen traten nicht nur die Regeln wieder regelmässig auf, sondern ihr ganzer Habitus wurde wieder normal. (Beobachtungszeit über 6 Jahre.)

Exzessive, lokale Fettansammlungen (Lipome, Hängebrust, Hängebauch usw.) lassen sich operativ entfernen.

**Zusammenstellung einiger Typen von endokrin bedingtem Fettansatz.**

| | |
|---|---|
| Hypophysäre Fettverteilung:<br>1. Doppelter Fettgürtel an Schulter—Brust und Becken—Hüfte<br>2. Einfacher Fettgürtel an Becken—Hüfte | Ursache:<br>Hochgradiger Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon der eosinophilen Vorderlappen-Zellen.<br>Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon der eosinophilen Vorderlappen-Zellen. |
| Hypophyso-thyreogene Fettverteilung:<br>Gleichmässiger Fettansatz mit Kolonnenbeinen | Ursache:<br>Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon der basophilen Vorderlappen-Zellen oder an Schilddrüsen-Hormon. |
| Hypophyso-genitale Früh-Fettsucht:<br>Eunuchoider Typ mit weiblichem Fettansatz an Brüsten und Abdomen und gleichzeitiger Muskelschwäche | Ursache:<br>Mangel an Keimdrüsen anregendem Hypophysen-Hormon der basophilen Vorderlappen-Zellen oder an Keimdrüsen-Hormon. |
| Hypophyso-genitale Spät-Fettsucht:<br>1. Gürtelförmige Fettablagerungen am Nacken und am Abdomen | Ursache:<br>Veränderungen des Übergangsalters. Mangel an Keimdrüsen-Hormon mit seinen Rückwirkungen auf die Hypophyse. |

*) Die reichlich eosinophile Zellen enthalten.

| | |
|---|---|
| mit Hängebauch (wegen gleichzeitiger Muskelschwäche). | |
| 2. Typ «Adipositas dolorosa» (Dercum): Knotige, schmerzhafte Fettablagerungen nur bei der Frau. | Bihormonale seltene Veränderungen im Anschluss an das Übergangsalter. |
| Hypophyso - surrenale Fettsucht: Allgemeiner Fettansatz von männlichem Typ, besonders an Gesicht und Rumpf bei Dünnbleiben der Arme und Beine. Muskulatur entwickelt. Hypertrichose. Arterieller Hochdruck. Hyperglykämie. | Ursache: Überfluss an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon der basophilen Vorderlappen-Zellen oder an Nebennieren-Rinden-Hormon. |
| Hypophyso - pankreatische Fettsucht: Allgemeiner Fettansatz mit niedrigem Blutzucker | Ursache: Überfluss an Inselzellen anregendem Hormon der eosinophilen Vorderlappen-Zellen oder an Insulin. |

### 3. Das Thymus anregende Hormon (Pro-Thymin) der eosinophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

**Tierversuche:**

Nach Benedict, Puttnam und Teel bewirken alkalische Hypophysen-Extrakte beim Hund eine starke Hypertrophie der Thymus-Drüse.

Die Thymus-Drüse spielt eine wichtige Rolle als Speicher für Nucleo-Proteide und als Lymphozyten-Bildner (Jolly), ferner im Kalzium-Metabolismus und somit bei Wachstum und Knochenbildung**).

*) Vor der Pubertät, also zur Zeit der Vorherrschaft der eosinophilen Hypophysen-Zellen finden wir die Thymus-Drüse in Tätigkeit, nach der Pubertät, wenn die basophilen Hypophysen-Zellen zur Herrschaft gelangen, nicht mehr.

**) Thymus-Hormon fixiert das Kalzium im Knochen, während es nach Thymus-Verlust mobilisiert wird. Thymus-Zufuhr wurde daher bei Sclerodermie versucht (Halle).

Thymus-Extrakte stimulieren die Phagozytose und vermindern die Virulenz der Mikroben, ferner behindern sie die Blutkoagulation. Sie lösen ähnlich wie Hypophysen - Hinterlappen-Extrakte Kontraktion der Gebärmutter aus (Tmesvary) und hemmen die Diurese (Graff, Panscova).

**Überfluss an Thymus anregendem Hormon bewirkt Thymus-Hypertrophie.**

Der Blutbefund ändert sich: Lymphozytose und Leukopenie. Myasthenie und Status thymo-lymphaticus (Paltauf). Plötzlicher Tod durch Protein-Choc.

**Mangel an Thymus anregendem Hormon führt zu Thymus-Atrophie.**

Wachstumsstillstand mit mangelhafter genitaler Entwicklung*) (Mikroorchie, Amenorrhoe).

Dystrophische Fettleibigkeit der Zeit vor der Pubertät: 10.—12. Jahr (Boulanger-Pilet, Hutinel).

Idiotia thymipriva.

## 4. Das die Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse anregende Hormon.

(Pro-Insulin)

der eosinophilen**) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

**Historisches.**

1921 beobachtete Smith nach Hypophysen-Entfernung bei Fröschen eine Atrophie der Bauchspeichel-Drüse.

1932 stellte Chianca fest, dass subkutane Einspritzungen eines Vorderlappen-Extraktes bei Kaninchen zu einer deutlichen Vermehrung des Glykogen-Gehaltes der Leber führt (bis zu 12,49 %).

---

*) Während wir bei Früh-Kastration eine verspätete Rückbildung der Thymus-Drüse beobachten.

**) nach Aron. Bei Hypertrophie der Inselzellen finden wir stets die eosinen Hypophysen-Zellen vermehrt. Umgekehrt finden wir bei basophilem Adenom den Blutzucker erhöht. Auch Hinterlappen-Extrakte wie Oxytocin und Vasopressin, die von den basophilen Zellen stammen, sind Antagonisten des Insulin (Houssay, Magenta, Potick).

1933 haben Anselmino und Hoffmann mitgeteilt, dass nach Hypophysen-Verlust beim Hund die Langerhans'schen Inseln atrophieren, während sich umgekehrt bei Kaninchen wie Hunden nach Einspritzungen gewisser Vorderlappen-Extrakte der Zuckergehalt des Blutes leicht senkte, was von Collin und Florentin bestätigt wurde.

## Histologisches.

Houssay fand nach Hypophysektomie die Langerhans'schen Inseln der Bauchspeichel-Drüse der Versuchstiere weniger zahlreich und atrophisch, während umgekehrt

Anselmino und Hoffmann bei Ratten, die sie mit Inselzellen anregendem Hypophysen-Hormon vorbehandelten, feststellten, dass die Inselzellen des Pankreas durch das Auftreten neugebildeter Inseln vermehrt waren. Ihre Ränder zeichneten sich unscharf, die Bindegewebe-Scheide war verschwunden, das Kapillarnetz engmaschiger und die Gefässe erweitert, folglich das Bild einer funktionellen Hyperplasie des Insel-Apparates, die 36 Stunden nach der Einspritzung in Erscheinung trat und 10 Tage dauerte.

Aron spritzte trächtigen Meerschweinchen intrauterin Hypophysen-Extrakte ein und beobachtete, dass die Langerhans'schen Inseln der Bauchspeichel-Drüsen der Föten vermehrt waren.

## Chemisches.

Das die Inselzellen anregende Hypophysen-Hormon kann bei schwach saurer Reaktion mit Hilfe von Ultrafiltration durch Kollodium-Membranen gewonnen werden. Es ist in Wasser und 50 % Alkohol löslich und wird durch Alkohol und Azeton gefällt, doch gelang es bisher noch nicht, dieses Hormon vom Nebennieren-Rinden anregenden Hypophysen-Hormon zu trennen, da auch dieses ultrafiltrierbar ist und dazu noch widerstandsfähiger gegen Hitze.

## Tierversuche.

Beraubt man Tiere ihrer Hypophyse und untersucht die Bauchspeicheldrüse, so sind nach Houssay die Langerhans'schen Inseln weniger zahlreich und atrophisch, jedoch nicht verschwunden. Der Blutzucker nicht erhöht, sondern sogar eher vermindert,

da bei der Hypophysen-Entfernung gleichzeitig auch die Blutzucker steigernden Hormone wegfallen, was die Bewertung der Resultate verschleiert.

Spritzt man einem jungen Hund oder Kaninchen möglichst reines Bauchspeichel-Drüsen anregendes Hormon ein, so erfolgt eine vermehrte Tätigkeit der Inselzellen und dadurch eine Senkung des Zuckergehaltes des Blutes (Vincent), der 2 Stunden nach der Injektion sein Minimum erreicht und 2 Stunden später wieder zur Norm zurückkehrt.

Das Bauchspeichel-Drüsen anregende Hormon wirkt nur über die Inselzellen auf den Blutzucker und ist nach Verlust der Bauchspeichel-Drüse wirkungslos (La Barre und Zunz 1936).

**Beim Menschen.**

Hier finden wir einen Mangel an Inselzellen anregendem Hypophysen-Hormon meist in Zeitabschnitten, in denen die Morphologie des Hypophysen-Vorderlappen sich ändert, so z. B. zur Pubertätszeit, während einer Schwangerschaft und in den Übergangsjahren.

In diesen Zeiten beobachten wir eine verstärkte Sekretion der basophilen Zellen auf Kosten der eosinophilen Hypophysen-Zellen, die das Inselzellen anregende Hormon spenden, und so kommt es zu einem hypophysär bedingten Diabetes mellitus, der sehr rasch zu histologischen Schädigungen der Pankreas-Inselzellen führen kann.

Auch bei traumatischen Schädigungen der Hypophyse oder des Tuber, durch Basalfrakturen, wie bei Tumoren, Tuberkulose, Syphilis dieser Gegend oder bei Enzephalitis finden wir oft Zucker im Urin. Experimentell beim sog. Zuckerstich.

Ein Diabetes mellitus kann daher durch
den Tuber auf nervösem Wege (Aschner, Camus, Roussy),
oder durch
die Hypophyse indirekt hormonal, oder auch durch
die Inselzellen der Bauchspeichel-Drüse direkt hormonal
ausgelöst werden.

**Eine verstärkte Sekretion von Bauchspeichel-Drüsen anregendem Hypophysen-Hormon**

finden wir nach Erkrankungen oder teilweisem Verlust des Pankreas. Sie kann durch Neubildung von Inselzellen im übrigbleibenden Organ den Schaden beheben.

So konnte Terbrüggen bei der Leichenschau von Zuckerkranken neben zerstörten Inseln die Bildung neuer Zonen von Inselzellen beobachten, und

Bluschowsky, John und Rathery melden das Entstehen von Inselzellen-Adenomen nach Diabetes.

Nach Wilder führt eine überstarke Sekretion von Bauchspeichel-Drüsen anregendem Hypophysen-Hormon zu diffuser Hyperplasie der Inselzellen und dadurch zu «hypophysär bedingter Hypoglykämie».

Lloyds fand ein Hypophysen-Adenom bei einem Kranken mit adenomatöser Hyperplasie der Langerhans'schen Inseln.

**Ein Mangel an Bauchspeichel-Drüsen anregendem Hypophysen-Hormon**

hat eine ungenügende Entwicklung der Inselzellen zur Folge und somit einen hypophysär bedingten Pankreas-Diabetes.

Der Pankreas-Diabetiker (Mangel an Insel-Hormon) ist mager,

der Nebennieren-Diabetiker (Reichtum an Adrenalin) ist fett.

Spenden die eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen zu reichlich Wachstums-Hormon, dafür aber zu wenig Inselzellen anregendes Hormon, so kann es zu Akromegalie in Verbindung mit Pankreas-Diabetes kommen. So fand

Pierre Marie bei Akromegalie in 50 % und Borchard in 40 % gleichzeitig auch Glykosurie.

### Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Das die Inseln der Bauchspeichel-Drüsen anregende Hypophysen-Hormon ist wasserlöslich und ziemlich empfindlich gegen Hitze. Es findet sich weder im Blut noch im Urin schwangerer Frauen, und ist bisher noch nicht rein erhältlich.

Es wird in Zukunft vielleicht bei der Behandlung des Diabetes mellitus eine Rolle spielen.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Bei Transplantationen werden Bauchspeichel-Drüsen von Föten oder Neugeborenen, bei denen nur der endokrine Pankreas-Anteil ausgebildet ist, den Hypophysen-Überpflanzungen vorgezogen (Dolbey).

der sog. «Schwangerschafts-Zellen» mit azidophilem Protoplasma*), die sich nur während der Schwangerschaft und Laktation im Hypophysen-Vorderlappen vorfinden.

### Historisches.

1928 spritzten Grüter und Stricker erwachsenen kastrierten weiblichen Kaninchen ein alkalisches Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt ein und beobachteten 4 Tage später eine starke Milchabsonderung. Ihr Präparat hatte bei geschlechtsunreifen Tieren keine Wirkung. Diese Versuche wurden 1930 von Corner bestätigt.

1931 wiesen Gartner, Nelson, Pfiffner und Turner auf ein Hypophysen-Keimdrüsen-Gleichgewicht hin, das auch die Milchsekretion beherrscht.

1932 konnten Allen und Wiles die Milchsekretion durch Hypophysektomie zum Stillstand bringen.
Bates, Dyskshorn, Gardner und Riddle isolierten das Milchdrüsen anregende Hormon des Hypophysen-Vorderlappens.

### Vorkommen.

Grosse Prolactin-Mengen sind in Hypophysen von Kalbsföten gefunden worden, sowie bei jungen Ochsen, bei Stieren und nicht trächtigen Kühen (Bates, Lahr, Riddle).

### Chemisches.

Prolactin ist schwer wasserlöslich und nicht alkoholempfindlich. Es wird aus dem Hypophysen-Vorderlappen von Rindern, Schweinen und Schafen durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure gewonnen unter Zusatz von Natriumhydroxyd.

---

*) Nach Rivoire sind diese sogenannten Schwangerschafts-Zellen eosinophile Zellen, die ihre Granulation verloren haben.

Diese enge Verwandtschaft zwischen den Schwangerschafts-Zellen und den Wachstums-Hormon spendenden Zellen würde die während einer Schwangerschaft häufig auftretenden Anzeichen einer vorübergehenden Akromegalie, sowie auch eine Akromegalie gepaart mit Milchfluss erklären.

Bei Zufuhr von Follikel-Hormon können Schwangerschafts-Zellen auftreten, während Kastrations-Zellen, die leicht basophil sind, verschwinden (Brouha, Sainton, Simonnet). Fehlt jedoch Follikel-Hormon, so treten Kastrations-Zellen auf (Borak, Windholz).

## Tierversuche.

Spritzten Collip, Nelson und Smith Nagetieren grosse Dosen von F o l l i k e l - H o r m o n ein, so entwickelten sich bei Männchen und Weibchen die Milchdrüsen und wurden sekretionsfähig ohne jedoch Milch abzugeben, ferner bildeten sich im Hypophysen-Vorderlappen von Männchen oder nicht graviden Weibchen Schwangerschafts-Zellen.

Setzte Fellner (1931) nun plötzlich die Follikel-Hormon-Einspritzungen aus, so trat 2—3 Tage später eine Milchsekretion ein, was von de Jongh und Dingemanse 1932 bestätigt wurde.

Gaben Collip, Nelson und Smith unmittelbar nach der Geburt Follikel-Hormon, so blieb die Milchsekretion aus, verabreichten sie es erst nach eingetretener Milchsekretion, so ging diese wieder zurück und versiegte, trat jedoch prompt wieder auf als Nelson Prolactin einspritzte.

Follikel-Hormon hat also einen hemmenden Einfluss auf die Milchsekretion, während umgekehrt Kühe nach der Entfernung ihrer Eierstöcke noch 2 Jahre lang Milch geben. Entfernt man jedoch die Hypophyse, so hört die Milchsekretion sofort auf.

P r o l a c t i n - I n j e k t i o n e n haben

bei j u g e n d l i c h e n Tieren, also vor der Geschlechtsreife, meist keinen Einfluss. Evans ist es jedoch 1933 gelungen, bei virginellen Ziegen eine Milchsekretion zu erzwingen;

bei g e s c h l e c h t s r e i f e n Meerschweinchen- oder Affen-Weibchen konnten Bates und Riddle in 4 Tagen die Milchsekretion anregen, auch wenn die Tiere keine Jungen zu stillen hatten (Collip), und Evans erzielte bei trocken stehenden Ziegen reichliche Milchsekretion, die noch 20 Tage nach dem Aussetzen der Injektionen täglich 1—1,5 Liter ergab.

Bei k a s t r i e r t e n w e i b l i c h e n Kaninchen, Säuen, Hündinnen und Kühen bringen rohe neutrale oder alkalische Vorderlappen-Extrakte die Milchsekretion in Gang und

bei k a s t r i e r t e n m ä n n l i c h e n Meerschweinchen führten Prolactin-Injektionen nach 4 Tagen zu Milchabsonderung, wenn die Männchen mit Follikulin-Injektionen vorbehandelt (feminisiert) wurden.

Prolactin wirkt also auch auf Männchen. So gelang es Bates, Dykshorn, Houssay, Riddle und Sardi nach Follikulin-Vorbereitung der Milchdrüsen, männliche Meerschweinchen und Hunde

durch Prolactin-Injektionen zum Stillen von Jungen fähig zu machen.

Bei männlichen Tauben beobachteten Bates und Riddle 1933 nach Prolactin-Zufuhr eine ausgeprägte Atrophie ihrer Keimdrüsen.

Bei Weibchen hat sie eine dämpfende Wirkung auf den Eierstock, was den Dioestrus säugender Tiere und den Ausfall der Regelblutung bei der Frau während der Lactations-Periode erklärt.

Die Wirkung des Prolactin erschöpft sich je nach der Tierart in 1—3 Wochen.

Werden weibliche Ratten ihrer Hypophyse beraubt, so tritt nach Prolactin-Zufuhr in 4 Tagen die Milchsekretion ein. Wird bei einer Katze nach dem Wurf die Hypophyse entfernt, so kommt es in 24—48 Stunden zu einem vollständigen Versiegen einer gut funktionierenden Milchsekretion, die nach Wiedereinpflanzung der Hypophyse oder nach Behandlung mit Hypophysen-Extrakten prompt von neuem auftritt (Allen, Wiles 1932).

Collip, Selye und Thomson gelang es 1933 trächtige Ratten in der 2. Hälfte ihrer Schwangerschaft ihres Hypophysen-Vorderlappens zu berauben, ohne dass die Tiere abortierten. Nach normalem Ablauf der Geburt kam es zu keiner Milchabgabe.

Die Hypophyse ist also nicht nur notwendig zur Erhaltung, sondern auch zur Auslösung der Milchsekretion. Während der Schwangerschaft wird die Milchsekretion durch Schwangerschafts-Hormone verhindert.

Eine normal verlaufende Schwangerschaft verträgt keine Prolactin-Sekretion. Wird Prolactin einem trächtigen Meerschweinchen injiziert, so bewirkt dies die Ausstossung der Frucht in 24 bis 48 Stunden (Nelson).

Wird einem Meerschweinchen der Fötus durch Kaiserschnitt entnommen und gleichzeitig beide Eierstöcke entfernt, so gibt das Weibchen sofort Milch ab, verhindert man aber nach der Ausräumung der Jungen die Zusammenziehung der Gebärmutter z. B. durch Paraffin-Einlage, so wird keine Milch abgesondert solange die Gebärmutter den Mutterkuchen (künstlich oder spontan) zurückhält, da das Plazentar-Follikulin die Milchsekretion hemmt (Collip, Selye, Thomson 1934).

De Jongh 1933 und Collip und Smith 1934 haben an Nagetieren den Beweis erbracht, dass Plazentar-Follikulin-Zufuhr auch nach vollendeter Geburt eine Milchabsonderung verhindern kann, und

dass sogar bei grösseren Dosen eine schon eingetretene Lactation wieder versiegt.

Nelson hat 1934 einem Meerschweinchen nach der Geburt der Jungen und der Ausstossung des Mutterkuchens Plazentar-Follikulin injiziert und so die Milchabsonderung verhindert, dann spritzte er einige cm³ Prolactin ein, und die Milch kam sofort.

Collip bewies 1934, dass das Saugen der Jungen an den Brustwarzen der Mutter die Abgabe von Prolactin fördert, indem er die Milchgänge der Brustdrüsen von säugenden Ratten unterband und beobachtete, dass die Milchdrüsen während Wochen mit Milch gefüllt blieben, da die Jungen, wenn auch erfolglos, saugen konnten.

Entfernte er aber die Brustwarzen, so versiegte die Milchsekretion prompt. Unterband er die Milchkanäle der einen Seite und entfernte die Brustwarzen der anderen Seite, sodass die Jungen nur an der einen Seite und da noch erfolglos saugen konnten, so blieben alle Brustdrüsen mit Milch gefüllt, da der Reiz des Saugens die Prolactin-Abgabe und damit die Milchsekretion in allen Milch-Drüsen unterhielt.

Das Saugen, oder jede andere tägliche Manipulation an den Brustwarzen, z. B. das Ausleeren der Milchgänge, hat somit eine hormonale Fernwirkung auf den Hypophysen-Vorderlappen und dessen Prolactin-Sekretion.

Ferner hat Albrecht im Tierversuch bewiesen, dass Brustdrüsen-Präparate nicht nur Schwellung der Nebennieren, sondern auch Atrophie der Gebärmutter bewirken.

### Bei der Frau

fördert das Follikel-Hormon der Eierstöcke besonders

z u r P u b e r t ä t s z e i t die Entwicklung der Brustdrüsen*), deren Sekretion vor der Reifezeit ruht.

Der Regelzyklus hat Einfluss auf die Brustdrüsen, die vor der Menstruation schwellen, zur Zeit der Menstruation maximal entwickelt sind und dann wieder zurückgehen.

W ä h r e n d d e r S c h w a n g e r s c h a f t bewirkt das Follikel-Hormon, das besonders in den letzten Monaten in grossen Quantitäten im Blut zirkuliert, ein Wachstum der Brüste mit

*) Beim Knaben erfolgt die Anlage der Brustdrüsen durch das mütterliche Follikel-Hormon und eine spätere Ausbildung durch die weiblichen Zellen (Steinach F-Zellen) des Hodens.

Proliferation der Acini und der Milchgänge und macht die Drüse für die Prolactin-Wirkung empfänglich (Sensibilisierung), während das Gelbdrüsen-Hormon die Entwicklung der sezernierenden Alveolen fördert.

Gleichzeitig verändert das Follikel-Hormon das histologische Bild des Hypophysen-Vorderlappens. Es treten breite Zellen mit leicht azidophilem Protoplasma, sog. «Schwangerschafts-Zellen» auf.

Solange die Schwangerschaft anhält findet man reichlich östrogenes Hormon, dafür kein Prolactin im Blut oder Urin der Frau. Normalerweise regt das Lactations-Hormon der Hypophyse erst bei Abgang der Nachgeburt und Rückgang der Überfollikulinisierung die Milchabsonderung an. Eine vorzeitige Milchabsonderung ist somit ein Zeichen von Fruchttod, oder von Erlöschen der hormonalen Tätigkeit der Plazenta.

Die Brustdrüse nimmt also ihre Sekretion erst im Wochenbette, d. h. zu einer Zeit auf, wo die Gebärmutter sich zurückbildet.

Zusammenfassend kann man somit sagen, dass Follikulin wohl die Hypophyse zur milchtreibenden Sekretion und die Brust-Drüsen zur Milchabgabe vorbereitet, es unterdrückt jedoch die Milch-Sekretion selbst, die erst nach der Geburt, d. h. nach rechtzeitigem oder vorzeitigem Austritt des Mutterkuchens und Retraktion der Gebärmutter erfolgen kann.

So ist es auch möglich, dass schwangere Frauen nach doppelseitiger Ovariektomie ihre Schwangerschaft fortsetzen, entbinden und ihre Kinder säugen können.

### Überstarke Laktations-Hormon-Sekretion.

Nach Entfernung ihrer Eierstöcke ist bei Frauen oft eine Monate lang anhaltende Milchsekretion beobachtet worden.

Landau beschrieb 1890 eine Nullipara, die nach doppelseitiger Ovariektomie an Stelle der Menstruationen 1½ Jahre lang Milch abgab.

Gauthier meldete 1903 einen ähnlichen Fall.

Auch Schweizer hat 1923 eine Frau beschrieben, die an Stelle der Menstruation regelmässig Milch sezernierte.

Hypophysäre Störungen führen oft zu Milchfluss.

Bei Männern, die sexuell normal sind, weist Laktation auf einen Hypophysen-Tumor hin.

Fibroadenome der männlichen Brustdrüse*) lassen eine Überproduktion sowohl an Prolactin als auch an Follikel-Hormon vermuten, seitdem es Dean, Geschickter, Hartmann und Lewis gelungen ist, bei männlichen Affen durch Injektionen von Follikel-Hormon und Prolactin Fibroadenome der Brustdrüsen hervorzurufen.

Bei Frauen mit Adenomen der Schwangerschafts-Zellen der Hypophyse wird eine verstärkte und oft Jahre lang anhaltende Milchabsonderung festgestellt.

Davidoff, Cushing, Lichtwitz und Leschke beobachteten Milchsekretionen, die zwei Jahre anhielten und Langdon Brown eine von 7 Jahren. Die Untersuchung der Eierstöcke ergab Fehlen des Corpus luteum.

### Behandlung.

Durch Verabreichung von Corpus luteum kann die Milchsekretion in wenigen Tagen gestoppt werden.

Mazer erzielte 1934 durch Injektionen von Follikel-Hormon eine Einschränkung der Milchsekretion, auch Plazentar-Follikulin-Zufuhr bringt nach de Jongh Erfolg.

## Ungenügende oder fehlende Laktations-Hormon-Sekretion.

Die Unfähigkeit zur Milchabsonderung nach der Geburt kann durch Mangel an Prolactin erklärt werden, aber in manchen Fällen auch durch ein Übermass an östrogenem Hormon bei Retention der Plazenta.

### Behandlung.

Entfernung eventuell zurückgebliebener Plazentarreste. Anregung der Milchabsonderung mit Vitamin-Mitteln, wie Ceno-Milchquell.

---

*) Es ist auffallend, dass die meisten gutartigen Mamma-Tumoren vor dem Klimakterium auftreten, während die bösartigen mehr nach der Übergangszeit sich bilden.

Das Wachstum von spontanen oder transplantierten Mamma-Tumoren wird durch Injektion von Hypophysen-Extrakt beschleunigt, durch Hypophysektomie weitgehend gehemmt.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Das Prolactin ist per os wirkungslos, da es durch Verdauungsfermente zerstört wird (Bates, Lahr und Riddle 1934). Es wird meist intramuskulär eingespritzt, und zwar

1. Tag 150 Tauben-Einheiten
2. Tag 100 Tauben-Einheiten.

Nachteilige Wirkungen wurden bei kurzen*) Kuren nicht beobachtet.

Bates, Kurzrock, Miller und Riddle hatten 1934 bei 21 von 25 Frauen, bei denen nach der Geburt die Milchsekretion die ersten 8 Tage ausgeblieben war, mit Prolactin-Injektionen Erfolg.

Selbst hohe Dosen können die Milchsekretion nicht länger als 3 Wochen erhalten, daher Vorsicht, um nicht die Eierstöcke zu schädigen.

Präparate: «Prolactin» (Riddle, Bates, Dykshorn).
«Galactine» (Gardner, Turner).

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Transplantation von Hypophysen-Vorderlappen trächtiger**) Tiere ist meines Wissens bisher noch nicht gemacht worden.

## Die Keimdrüsen anregenden Hormone
## (Hypophysen-Prolane)
## der basophilen***) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

### Historisches.

1909 beobachtete Cushing, dass bei Hunden nach Hypophysen-Vorderlappen-Schädigungen die Genital-Organe atrophierten, was von Crowe, Harvey, Homans u. a. bestätigt wurde.

---

*) Nach Evans kann eine längere oder starke Prolactin-Zufuhr Brustdrüsen-Tumore entwickeln.

**) Wegen der Schwangerschafts-Zellen.

***) Bei früher sexueller Entwicklung finden wir im mikroskopischen Bild des Hypophysen-Vorderlappens reichlich basophile Zellen.

Nach Kastration werden dieselben gross und siegelringförmig, um dann zu verschwinden, während die eosinophilen Zellen überhandnehmen.

Bei Hauptzellen-Adenomen fand Fels die Prolan-Ausscheidung im Harn nicht erhöht.

1921 haben Evans und Long mitgeteilt, dass umgekehrt nach Einspritzung von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten die Eierstöcke sich vergrösserten und

1922 ist es den beiden Forschern gelungen durch wiederholte Injektionen von alkalischen Vorderlappen-Extrakten von Ochsen bei normalen Ratten eine hochgradige Luteinisierung der Eierstöcke hervorzurufen. Die vergrösserten Ovarien enthielten auffallend viele Gelbdrüsen, während die übrigen Geschlechtsorgane atrophierten.

1925 erkannten Aschheim, Smith und Zondek, dass Hoden wie Eierstöcke in einem Ruhezustand verbleiben, wenn sie nicht durch gonadotrope Hormone des Hypophysen-Vorderlappens geweckt und stimuliert werden. Laqueur glaubte, dass es sich um ein einziges Hormon handle, das je nach der Menge verschieden wirke: in kleinen Dosen Follikel-Reifung, in grossen Dosen Gelbdrüsen-Entwicklung.

1926 gelang es Aschheim und Zondek, später auch Balint, Crew, Evans, Ferold, Hisaw, Leonard, Reiss, Sege, Smith, Wallen-Lavrence, Wiesner u. a.
ein saures Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt: Prolan A von einem alkalischen Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt: Prolan B zu trennen.

1926 implantierten Aschheim, Smith und Zondek Mäusen und Ratten Hypophysen-Vorderlappen und konstatierten sexuelle Frühreife: Wachstum der Graffschen Follikel, die platzten, Ovula frei gaben und sich in Gelbdrüsen umwandelten, und dies in 4 Tagen.

1928 konnten Kun und Steinach durch Injektionen von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten bei infantilen (4 Wochen alten) Rattenmännchen körperliche und psychische Frühreife erzeugen. Auch bei eunuchoiden und senilen Männchen gelang ihnen auf diese Weise eine volle Aktivierung der unentwickelten oder Reaktivierung der atrophischen sekundären Geschlechts-Merkmale.

1928 gaben Dahlbert, Ehrhardt, Mahnert, Siegmund, später Hisaw, Leonard, Martin und Mayer an, dass Follikulin-Injektionen die Sekretion von Keimdrüsen anregendem Hypophysen-Hormon vermindert.

1929 implantierte Niehans Hypophysen-Vorderlappen ausgewachsener Tiere auf Menschen mit primärer Amenorrhoe.

1932 konstatierte Evans, dass Keimdrüsen anregendes Hypophysen-Prolan das Gewicht der Eierstöcke mehr erhöht als Plazentar-Prolan.

1933 extrahierte Hellbaum das Hypophysen-Hormon A aus Hypophysen kastrierter Pferde, und

1934 gewannen Engle, Leonard und Smith das Prolan A aus dem Urin postklimakterischer oder ovariektomierter Frauen. Später aus dem Harn kastrierter Männer.

1934 meldeten Cohn, Rubinstein, Sexton, dass Keimdrüsen anregende Hypophysen-Hormone bei Knaben die Ausbildung der sekundären Geschlechts-Merkmale beschleunige.

## Vorkommen.

Hypophysen-Prolane:

Die Hypophyse enthält in jedem Lebensabschnitt übergeordnete Sexual-Hormone. Menschliche Hypophysen sollen hormonreicher sein als tierische (Leonard 1934), besonders die männlichen (Smith). Trotzdem ist ihre Hormon-Ausbeute gering (Austin, Evans, Simpson 1933), da die Hypophyse ihre Hormone nicht stappelt. Nach Zondek können in ihr höchstens 1000 R. E. Hypophysen-Prolane gefunden werden.

Da die Hypophyse ihre Keimdrüsen anregenden Hormone an die Blutbahn abgibt, und diese in Harn ausgeschieden werden, so finden wir sie auch im Blut und im Urin.

Zur Zeit des Erwachens der Geschlechts-Funktion ist das Hypophysen Prolan A vermehrt und tritt wieder besonders reichlich in der Übergangs-Periode auf, um die erlöschende Keimdrüsen-Hormon-Sekretion in Gang zu erhalten. Übermächtig ist es auch nach Kastration, sowie bei Menschen, die an Keimdrüsen-Krebs leiden, wo Prolan A massenhaft im Urin ausgeschieden wird.

Zur Zeit der Geschlechtsreife werden sowohl Hypophysen-Prolan A als auch Hypophysen-Prolan B regelmässig gebildet, bei der Frau rhythmisch alternierend.

Chorion-Prolane:

Im Blut und Urin gravider Frauen fanden Aschheim und Zondek 1928 Prolan A und B, speziell das Prolan B in grossen Mengen. Es wird von der Dezidua und Plazenta gebildet eventuell gestappelt. Auch im Fruchtwasser, in Embryonal-Extrakten und

während der Schwangerschaft in der Ovarial-Rinde und Gelbdrüse (B. Zondek) sind Prolan A und B nachweisbar.

Namentlich in den ersten Monaten der Schwangerschaft ist die menschliche Plazenta ungewöhnlich reich an Prolan B sowie an Follikel-Hormon (während die tierische Plazenta nur letzteres enthält).

Dass die Plazenta an der Follikel-Hormon-Produktion aktiv beteiligt ist, hat Waldstein 1929 erwiesen: Er konnte bei einer Frau, der am 34. Schwangerschaftstag beide Eierstöcke entfernt werden mussten, trotzdem während der ganzen Schwangerschaft Follikel-Hormon im Blut und Harn nachweisen, und in der Plazenta des reifen Kindes fanden sich normale Mengen dieses Hormons.

Für die Prolan-Sekretion der Plazenta liegen noch keine sicheren Beweise vor. Die Tatsache, dass sich im Hypophysen-Vorderlappen einer schwangeren Frau kaum Prolane vorfinden (Philipp 1930), ist jedenfalls nicht beweisend, denn jede stark arbeitende Drüse ist selbst hormonarm.*)

Immerhin wird heute allgemein angenommen, dass das Chorion-Gewebe, schon ehe sich eine Plazenta gebildet hat, ein Prolan mit Hormon B-Wirkung sezerniert. Wir werden es im folgenden «Chorion-Plazentar-Prolan» nennen im Unterschied zum «Hypophysen-Prolan».

## Chemisches.

Hypophysen-Prolane können durch wässerige Pyridin-Lösung aus dem Hypophysen-Gewebe extrahiert werden. Sie werden auch aus Blut und Urin gewonnen.

Hypophysen-Hormon A und B
stehen sich chemisch sehr nahe, sind sehr empfindlich, werden durch Erwärmen geschädigt, durch Hitze, Säuren, Basen, oxydierende Substanzen sowie Intestinal-Fermente zerstört und durch ultraviolettes Licht inaktiviert. Sie können daher nicht durch den Mund verabreicht werden

Hypophysen-Hormon C
ist dagegen hitzeresistent.

*) Eine Basedow-Schilddrüse ist jodärmer als eine normale Schilddrüse. Das Ovarium enthält nur 40 M.E. Follikel-Hormon also nur 0,4 % des normalen täglichen Hormon-Bedarfs der Frau von 10 000 M.E. und in der Gelbdrüse befinden sich nur 0,66 % des täglich benötigten Gelbdrüsen-Hormons.

## Tierversuche.

**Verlust des Hypophysen-Vorderlappens führt bei jungen Tieren zu Infantilismus.**

Smith hat an Ratten nachgewiesen, dass nach Hypophysen-Vorderlappen-Schädigung alle jugendlichen Tiere einen sexuellen Infantilismus ausweisen, während er

bei ausgewachsenen Tieren eine Atrophie der Keimdrüsen sowie der sekundären Geschlechtsdrüsen beobachtete.

Bei den Männchen hört die Samenproduktion auf. Die Samen-Zellen entwickeln sich nicht mehr zu Spermatozoen. Auch die Leydig-Zellen degenerieren, sodass Prostata, Samenblasen, Glandulae ampullares und Cowper'sche Drüsen atrophieren.

Bei den Weibchen kommt es nicht mehr zu Eireifung und Follikelsprung und der Brunst-Zyklus hört auf. Die im Eierstock vorhandenen Follikel atresieren und es werden keine neuen Gelbkörper mehr gebildet.

Nach Aschner ist das hypophysektomierte Tier nicht befruchtungsfähig.

**Einpflanzung von Hypophysen-Vorderlappen führt bei jungen Tieren zu Frühreife.**

Evans beobachtete nach Einpflanzung von Hypophysen-Vorderlappen eine Beschleunigung der sexuellen Entwicklung.

Lange vor der normalen Zeit hypertrophieren bei jungen Männchen Hoden, Prostata und Samenblasen. Junge Hähne fangen frühzeitig zu krähen an und paaren sich mit Hennen. Ihre Hoden sind reif, der Kamm gewachsen und die übrigen Geschlechts-Merkmale ausgeprägt.

Allen, Aschheim, Evans und Zondek haben 1927 bei Ratten durch Hypophysen-Vorderlappen-Transplantationen (z. B. von Kuh auf Ratte) nicht nur geschlechtliche Frühreife, sondern auch eine Hypertrophie der Eierstöcke*) hervorrufen können.

Bei weiblichen Kaninchen platzt nach Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt schon nach 11 Stunden der Follikel und Engle und Smith konnten sogar Zystenbildung hervorrufen.

Werden infantile, durch Prolan-Behandlung künstlich geschlechtsreif gemachte Tiere befruchtet, so werden die Jungen

---

*) Das infantile Tier kann auch durch Follikel-Hormon in sexuelle Frühreife gebracht werden. An dieser Reife nehmen jedoch nur Gebärmutter und Scheide teil, während die Eierstöcke auf infantiler Stufe verbleiben.

ausgetragen und kommen normal zur Welt. Sie bleiben jedoch steril und eine Weiterzucht ist nicht möglich. Eine künstlich ausgelöste Frühreife wirkt also schädigend auf die nächste Generation.

Einspritzung von Chorion-Plazentar-Prolanreichem Blut oder Harn von Schwangeren.

Bruha und Simonnet haben Blut oder Harn schwangerer Frauen, die reich an Keimdrüsen anregendem Hypophysen-Hormon sind, jugendlichen männlichen Mäusen eingespritzt und beobachteten in 98 % der Fälle eine vorzeitige sexuelle Reife mit übernormaler Entwicklung der Samenblasen.

Bei infantilen weiblichen Nagetieren vergrösserten sich die Eierstöcke um das 10—20fache (Butenandt) und es gelang Graafsche Follikel und Gelbdrüsen hervorzurufen. Durch die vorzeitige Sekretion von Follikel-Hormon werden die Gebärmutter-Wände verdickt, wie bei der Brunst und auch der feste Strang der jugendlichen Scheide nimmt die charakteristische Brunstform an und kleidet sich mit Pflasterepithel aus. Das Scheidenepithel kann das Bild der Schwangerschaft vortäuschen.

Es werden auch befruchtungsfähige Eier in grosser Zahl frei, die sich entwickeln können. So fand Engle bei seinen Mäusen bis zu 29 Föten in der Gebärmutter.

Bei ausgewachsenen Tieren: wurde die Funktion der Keimdrüsen verstärkt, und zwar sowohl der generative Keimdrüsen-Anteil, da Neumann eine lebhafte Teilung der Samenzellen beobachtete, als auch

der hormonale Keimdrüsen-Anteil, da Engle und Smith eine Proliferation der Leydig-Zellen feststellten.

Auf die sogenannten «sekundären Geschlechts-Merkmale» wirken die Hypophysen-Prolane nur indirekt über die Keimdrüsen-Hormon-Sekretion.

Werden die Leydig-Zellen zu forcierter Hormon-Abgabe gebracht, so folgt eine Vergrösserung von Nebenhoden, Prostata, Samenblasen, Glandulae ampullares, Cowper'schen Drüsen und Penis bei Männchen, während wir bei Weibchen eine Vergrösserung der Eileiter, Gebärmutter, Scheide und Klitoris erreichen.

Bei alten Tieren: kam es zu Verjüngung.

Werden alten Tieren die Hypophysen-Vorderlappen geschlechtstüchtiger Tiere eingepflanzt, so werden ihre senilen

Keimdrüsen weitgehend reaktiviert (Evans, Steinach und Zondek), und es bilden sich die normalen Alterserscheinungen genau wie nach Keimdrüsen-Transplantation zurück. Die Eierstöcke alter Weibchen vergrössern sich, entwickeln reife Follikel und Gelbkörper. Die Tiere paaren sich wieder und werden trächtig.

Ich möchte alle die glänzenden Forschungsarbeiten von Aschheim, Aschner, Biedl, Bruha, Evans, Fels, Fraenkel, Goetsch, Hofbauer, Kun, Lepine, Löwe, Long, Simonet, Smith, Steinach, Voss und Zondek in Erinnerung rufen, die nicht nur mit Hypophysen-Vorderlappen-Transplantation junge Tiere vorzeitig geschlechtsreif machten, und bei hypophysenlosen, fetten, unterentwickelten und brunstlosen Weibchen die Anatomie und Physiologie des Genital-Traktus wieder zur Norm entwickelten und Brunst auslösten, sondern auch alte Tiere verjüngten.

Bei kastrierten Tieren: war keine Wirkung, da die Hypophysen-Prolane nur über die Keimdrüsen wirken können.

Gleichzeitige Hypophysen-Keimdrüsen-Einpflanzung verstärkte den Effekt.

Nach Guyénot können Hypophysen von Schafen, Meerschweinchen eingepflanzt, aktiv bleiben, nur müssen wir mit relativ grossen Dosen arbeiten.

Engle hat festgestellt, dass sich Eierstöcke, auf nicht kastrierte Männchen transplantiert, besser entwickeln, wenn gleichzeitig auch Hypophyse überpflanzt wird. Überhaupt begünstigt nach Guyénot und Moszkowska eine Bereicherung des Organismus mit Hypophysen-Hormonen die Entwicklung und Wirksamkeit eines Keimdrüsen-Transplantates.

Giusti, Houssay und Lascano-Gonzales ist es gelungen, bei zwei nicht kastrierten männlichen Meerschweinchen mit Ovarial-Transplantation dadurch eine Feminisation zu erzielen, dass sie gleichzeitig Hypophysen transplantierten.

### Hypophysen-Prolane regulieren den Keimdrüsen-Hormon-Spiegel.

Die Hypophyse wirkt hauptsächlich als Regulator: Sinkt der Keimdrüsen-Hormon-Spiegel, so spendet sie mehr Keimdrüsen anregendes Hormon, steigt er, so sezerniert sie weniger. Dies haben Engle und Fischer an Tierversuchen durch die Tatsache bewiesen, dass Hypophysen frisch kastrierter Tiere bei Transplantationen

stärker, Hypophysen von Tieren dagegen, die mit Keimdrüsen-Hormon vorbehandelt worden waren, schwächer wirken als Hypophysen normaler Tiere. Ihre Resultate wurden von Kallas und Martins durch Blutbefunde bestätigt. Im Blut frisch kastrierter Tiere ist nämlich das Keimdrüsen anregende Hypophysen-Vorderlappen-Hormon vermehrt, während Keimdrüsen-Hormon-Zufuhr die Hypophysen-Prolan-Sekretion vermindert.

Starke Dosen von Follikel- oder Plazentar-Hormon vermindern die Zahl der basophilen Zellen im Hypophysen-Vorderlappen und bilden gleichzeitig Schwangerschaftszellen. Wird eine solche Hypophyse transplantiert, so hat sie nur eine geringe Keimdrüsen anregende Wirkung. Ganz analog wirkt auch das Gelbdrüsen-Hormon auf den Hypophysen-Vorderlappen.

### Wirkung zu grosser Mengen von Hypophysen-Prolanen.

Bei starken Dosen von Keimdrüsen anregendem Hypophysen-Hormon kann die Bildung der Gelbdrüsen schon einsetzen, bevor die Ovulation stattgefunden hat und dann zu Gelbkörperbildung in nicht geplatzten Graaf'schen Follikeln führen, ein Krankheitsbild, das wir bei Haustieren beobachten.

Grosse Dosen bewirken nach Bourg und Foncin eine Vermehrung der Zwischen-Zellen und hemmen so die Reifung.

Im Gegensatz zum Schilddrüsen anregenden Hypophysen-Hormon erhöhen Hypophysen-Prolane den Cholesterin-Gehalt des Blutes (Szpidbraum).

### Die verschiedenen Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormone.

Wir kennen zur Zeit 3 in der Hypophyse sezernierte und 2 wahrscheinlich im Chorion und in der Plazenta gebildete Keimdrüsen anregende Prolane:

Das Hypophysen-Prolan A (Mitosin),
das Hypophysen-Prolan B (Atresin),
das Hypophysen-Prolan C (Synergist Evans)
und die Chorion-Plazentar-Prolane A und B.

Schon die Tatsache, dass Follikel-Reifung und Gelbdrüsen-Bildung im Eierstock zeitlich getrennt verlaufen, dass ferner sowohl im Follikel wie im Gelbkörper unter hypophysärem Einfluss verschiedene Hormone gebildet werden, spricht für eine Dualität der Hypophysen-Prolane.

## 6. Keimdrüsen anregendes Hypophysen-Hormon A: (Hypophysen-Prolan A)

«Mitosin»

Saurer Extrakt des Hypophysen-Vorderlappens.

### Tierversuche.

Wirkung des Hypophysen-Prolan A auf die Kernteilung:

Nach Smith 1933 und Evans 1934 bewirken Prolan A-Einspritzungen die Teilung der Spermatozyten-Kerne.

Moricard und de Fonbrune entnahmen den Eierstöcken von Mäusen Ovozyten, legten sie in Blutserum von normalen geschlechtsreifen Mäusen und Ratten und beobachteten, dass dadurch die erste Reifungs-Mitose ausgelöst wurde.

Im Serum hypophysektomierter Ratten kam keine Kernteilung zustande und der Ovozyt degenerierte. Wurde jedoch diesem Serum ein Fragment des Hypophysen-Vorderlappens zugegeben, so genügte dies, um die Bildung des ersten Polar-Körperchens anzuregen.

Man nimmt daher an, dass die erste Kernteilung des Ovozyten im Eierstock durch das Eindringen von Hypophysen-Prolan A in die Flüssigkeit des Graaf'schen Follikes und von da in den Ovozyten ausgelöst wird.

Nach Moricard verursacht Prolan A nicht nur Proliferation der Keimzellen, oder der Zellen der endokrinen Gewebe, sondern sämtlicher Körperzellen.

Beim infantilen Tier: beobachten wir eine vorzeitige sexuelle Reife.

Prolan A-Zufuhr macht jugendliche Tiere vorzeitig geschlechtsreif und brünstig, sodass sie vom Bock erkannt und gejagt werden.

Bei ausgewachsenen Tieren: Entwicklung des Keimepithels und der Eierstock-Follikel.

Implantation von Hypophysen-Vorderlappen (in der Prolan A-Phase), sowie saure Extrakte des Hypophysen-Vorderlappens und Extrakte aus Urin von älteren, oder kastrierten, oder krebskranken Tieren regen

bei männlichen Versuchstieren: den generativen Apparat also das Keimepithel an.

Wir beobachten eine Vergrösserung der Hoden durch Entwicklung des samenbildenden Epithels des Keimgewebes sowie der Tubuli seminiferi und die Produktion von Samenzellen (Evans, Leonard, Smith 1933).

Das so mobilisierte Sertoli-Zellen-Hormon bewirkt durch Zellteilung eine Zellverjüngung im ganzen Organismus*).

Riddle beobachtete 1931, dass nach Hypophysen-Prolan A-Einspritzungen sich die Testes von Vögeln vergrösserten und die Spermatogenese angeregt wurde.

Bei weiblichen Versuchstieren: Entwicklung grosser Follikel im Eierstock.

Die Eierstöcke vergrössern sich und werden hyperämisch, ihre Follikel überragen und sind mit Follikel-Hormon strotzend gefüllt, sie wandeln sich jedoch nicht in Gelbdrüsen um (Levine, Witschi 1934). Die Eier reifen (Smith).

Das so mobilisierte Follikel-Hormon bewirkt, dass

die Gebärmutter sich vergrössert, hyperämisch wird und sich mit Sekret füllt, ferner dass

die Scheide sich verdickt und ihre Schleimhaut typischen Brunstaufbau (Zellaufbau mit Verhornung) zeigt. Das Scheiden-Sekret ist im Schollenstadium.

Bei Ratten kann man mit Hypophysen-Prolan A-Injektionen die Ovarien um 400—1400 % vergrössern und auf das 5fache ihres Normalgewichtes bringen.

Guyénot implantierte einem 19 Tage alten Meerschweinchen-Weibchen ein Stück Hypophysen-Vorderlappen eines Schafes (im Prolan A-Stadium) und konstatierte, dass sich in wenig Tagen

die Eierstöcke vergrösserten und viele Follikel enthielten, von denen jedoch keiner reif oder gesprungen war (also keine Luteinisation). Als Folge reicher Follikel-Hormon-Sekretion war

die Gebärmutter hypertrophisch und von vierfachem Durchmesser, und

die Scheide hatte sich 6 Tage nach der Implantation geöffnet, also vorzeitige Brunst (das Tier war nur 25 Tage alt).

Bei Hühnern hat Hypophysen-Prolan A Einfluss auf den Federschmuck.

Bei senilen Tieren beobachten wir eine Verjüngung.

---

*) Siehe die Arbeiten von Borst, Fels, Kun, Steinach.

Implantiert man senilen Ratten-Böcken Hypophysen-Vorderlappen, so wachsen ihre Hoden und die erloschene Spermatogenese tritt wieder in Funktion, die Samenblasen füllen sich erneut mit Sekret.

Wird ein Stück Hypophysen-Vorderlappen einer Kuh auf senile weibliche Mäuse überpflanzt, so sind in 4 Tagen ihre geschrumpften Eierstöcke 4—8mal so gross. Die Tiere werden wieder brünstig und ihre Schleimhaut zeigt ein reines Schollen-Stadium. Durch die Neubelebung ihrer Keimdrüsen tritt wieder der normale Zyklus auf und bleibt erhalten.

Bei kastrierten Tieren: Keinen Einfluss.

Da Prolan A seinen Angriffs-Punkt an den Keimdrüsen hat, so kann es an kastrierten Tieren keine Wirkung auslösen.*)

Implantiert man jedoch dem kastrierten Tier Keimdrüsen, so tritt die Prolan-Wirkung sofort wieder auf.

Guyénot studierte den Einfluss des Hypophysen-Prolan A auf den einem kastrierten männlichen Meerschweinchen eingepflanzten Eierstock, der folglich von jedem anderen Einfluss frei war, und beobachtete nach 17 Tagen eine Verweiblichung des Männchens mit Entwicklung der Brustwarzen und am Ende des Monats eine Milchsekretion. Dann erfolgte eine Rückbildung der Brustwarzen.

Drei Monate nach der Transplantation behandelte er das Tier während 28 Tagen mit täglichen Einspritzungen von Prolan A (steril entnommener Urin einer frisch ovariektomierten Frau):

Die Brustwarzen wurden wieder grösser, und der 4 Monate nach der Implantation wieder herausgenommene Eierstock war gross und schön entwickelt, enthielt zahlreiche junge Elemente in den verschiedenen Stadien, 52 Tertiär-Follikel und 11 zystische Follikel. Die Follikel kamen jedoch nicht zum Sprung und im Eierstock hatten sich weder wahre noch falsche Gelbkörper gebildet.

## Beim Menschen.

Auch beim Menschen sind die Hypophysen-Prolane die «Motoren» der Geschlechts-Funktion.

Dabei ist Hypophysen-Prolan A beim Mann dem Keimepithel und bei der Frau dem Follikelgewebe übergeordnet.

---

*) Im Unterschied zu Follikel-Hormon, das auch am kastrierten Tier direkt auf Uterus und Scheide wirkt.

Ohne Prolan A keine Sertoli-Zellen-Hormon-Sekretion und
keine Spermatozoen-Bildung im Hoden,
keine Follikel-Hormon-Sekretion und
keine Eier-Entwicklung im Eierstock.

Frühzeitige Prolan A-Ausschüttung führt zu Pubertas praecox, reichliche Prolan A-Abgabe zu starker Hormon-Sekretion der Keimdrüsen.

Dauerzufuhr von Prolan A zu Dauerbrunst.

Schon vor der Geburt spenden die basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens der Mutter ihre Keimdrüsen anregenden Hormone, um die Keimdrüsen des Fötus bis zur infantilen Stufe zu entwickeln, wie sie sich bei der Geburt offenbart.

Beim Neugeborenen enthält die Hypophyse nur Spuren von Prolan A (5 M. E.) und im Harn lassen sich sowohl Prolan als auch Follikel-Hormon nachweisen.

In den Kindheits-Jahren sezernieren die basophilen Hypophysen-Zellen ganz kleine Mengen von Prolan A (Wirz 1933), das auf den kindlichen Organismus wenig Einfluss hat, während die eosinophilen Hypophysen-Zellen zu dieser Zeit reichlich Wachstums- und Stoffwechsel-Hormon abgeben.

Vor der Pubertät werden vom Mädchen in einer 24-stündigen Harnmenge 4,8—7,4 M. E. Hypophysen-Prolan A ausgeschieden (Doisy, Katzmann).

Mit Eintritt der Pubertät tritt die Arbeit der eosinophilen Hypophysen-Zellen zurück, während die basophilen Zellen kräftig in Funktion treten, und mit ihren Keimdrüsen anregenden Hormonen die Arbeit der Hoden und Eierstöcke fördern, die dann ihrerseits wieder mit eigenen Hormonen Nebenhoden, Prostata, Samenblasen und Penis, oder Eileiter, Gebärmutter, Scheide und Klitoris, entwickeln, und den jugendlichen Menschen rasch zur Geschlechts-Reife, zur Brunst bringen.

Zur Pubertäts-Zeit sind grössere Mengen von Hypophysen-Prolanen im Urin nachweisbar.

Das Hypophysen-Prolan A bewirkt:

Beim Mann

eine Vergrösserung der Testikel durch Hyperplasie des Keim-Epithels, Anregung der Samenbildung, sowie Regeneration von Samen-Zellen (Engle, Evans, Pencharz, Simpson, Smith, Tyndale), während die interstitiellen Leydig-Zellen nicht beeinflusst werden.

(Umgekehrt finden wir, bei ihrer Hypophyse beraubten Tieren, die Samenkanälchen geschrumpft und verödet und spermatozoenlos.)

Prolan A hat auch Einfluss auf die Vermehrung des Kopfhaares.

Bei der Frau

wird nach Hypophysen-Prolan A-Zufuhr der Eierstock grösser und schwerer und besteht ausschliesslich aus grossen sprungreifen Graaf'schen Follikeln*), die jedoch nicht platzen und sich auch nicht in Gelbdrüsen umwandeln. Also reines Wachstum und Reifung der Follikel des Eierstockes. Das interstitielle Gewebe ist dabei fast verschwunden.

Ferner frühzeitige Einleitung des Zyklus der Follikel-Hormon-Sekretion und beschleunigte Brunst selbst bei noch unreifen Frauen. Die Gebärmutter wird bis aufs 4fache vergrössert, ihre Muskel-Zellen vermehren sich, die Uterus-Schleimhaut zeigt Aufbau, Eileiter und Scheide nehmen zu, die Brustdrüsen zeigen tubulären Ausbau und ihre Warzen vergrössern sich.

Hypophysen-Prolan A beherrscht also die Follikulin-Phase des Ovariums und bewirkt im Übermass Zysten-Bildung.

Es hat auch Einfluss auf das Kopfhaar.

Im geschlechsreifen Alter hat Prolan A-Zufuhr eine ähnliche Wirkung.

### Übersekretion von Hypophysen-Prolan A.

Beim Mann.

Wir wissen nach Aschheim, Gostimirovic, Hamburger, Kukos, Österreicher und Zondek, dass jüngere und ältere gesunde Männer keine vermehrte Prolan-Ausscheidung im Harn aufweisen.

Ist sie reichlich, so kann sie im Hoden zu starker Entwicklung des Keimepithels, seiner Sertoli und Samenzellen sowie zu reichlicher Spermatozoen-Bildung führen.

Wird sie zu mächtig, so überstürzt sie und behindert schliesslich die Spermatozoen-Bildung im Hoden (Berblinger). Daher beobachten wir bei gewissen basophilen Adenomen der Hypophyse

---

*) Moricard gelang es 1935 bei der Frau durch Injektionen von Hypophysen-Prolan A selbst in alten transplantierten Eierstöcken, die keine Zyklus-Erscheinungen mehr zeigten, wieder neue Follikel zur Entwicklung zu bringen.

Störungen der Potenz*), die ihrerseits wieder eine Prolan-Flut auslösen kann.

Gostimirovic und Kukos beobachteten bei 88 % von Potenzstörungen eine stark vermehrte Prolan-Ausscheidung.

Der Grad der Prolan A-Ausscheidung unterrichtet uns also über den Funktions-Zustand des generativen Anteils der Keimdrüse. Eine überreiche Hypophysen-Prolan-Ausschüttung ist ein Zeichen für eine erlöschende oder gar erloschene Keimdrüsen-Funktion.

Bei der Frau.

Nach den Angaben von Aschheim und Zondek scheiden gesunde Frauen im geschlechtsreifen Alter nur kleinste Mengen von Prolan A und B aus: 10—50 M.E. Prolan pro Liter Urin.

Nur zu Beginn einer Schwangerschaft ist die Prolan A-Sekretion leicht erhöht, sonst wird während der ganzen Gravidität hauptsächlich Chorion-Plazentar-Prolan B sezerniert.

Wird die Prolan A-Ausscheidung reichlich, so kann dies zu einer mächtigen Reifung der Follikel-Zellen des Eierstocks führen, die sich zu Zysten auswachsen und ununterbrochen grosse Mengen von Follikel-Hormon sezernieren, das seinerseits Muskulatur und Schleimhaut der Gebärmutter überentwickelt. Schliesslich wird die Schleimhaut nekrotisch und stösst sich ab. Statt einer normalen Menstruation haben wir starke, langandauernde Gebärmutter-Blutungen und dies in jedem Alter während der Geschlechtsreife.

So führt ein Überfluss an Hypophysen-Prolan A zu Störungen der Ovarial-Funktion, wie umgekehrt Follikel-Hormon-Mangel eine Prolan A-Flut auslösen kann.

Brickner, Kurzrock, Riley haben 1933 bei Migräne das Hypophysen-Prolan A im Harn vermehrt vorgefunden, besonders während der Anfälle.

Auch bei Pruritus vulvae und Acne rosacea wurde das Hormon im Harn festgestellt.

### Behandlung.

Eine Hypophysen-Prolan B-Zufuhr bremst besser noch als Sertoli-Hormon oder Follikel-Hormon eine überstarke Prolan A-Sekretion ab.

---

*) Bei sexueller Impotenz wird uns die Zondek-Reaktion darüber orientieren, ob sie psychisch oder hormonal bedingt ist.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Beim Mann entwickelt eine Hypophysen-Prolan B-Zufuhr die Leydig-Zellen-Hormon-Sekretion des Hodens und gleicht so allmählich die hochgeschraubte Sertoli-Zellen-Sekretion aus.

Bei der Frau gilt es durch Wiederherstellung des normalen Regel-Zyklus die anormalen Blutungen zu bekämpfen. Eine Hypophysen-Hormon B-Zufuhr bremst die überstarke Prolan A-Sekretion ab, bringt die Graaf'schen Follikel zum Sprung und führt zur Bildung von Gelbdrüsen. Damit kommen verfrühte wie starke Blutungen zum Stehen und werden durch normale Menstruationen abgelöst.

Das Hypophysen-Prolan B erhalten wir als alkalischen Auszug aus dem Hypophysen-Vorderlappen.

Geben wir dem Hypophysen-Prolan B noch einen kleinen Zusatz von Prolan A, so hat die Mischung eine viel stärkere Wirkung.

B. Zondek empfiehlt eine Kombination von Prolan B und Gelbdrüsen-Hormon:

Total 4000—7000 R.E. Prolan B und
5— 20 K.E. Gelbdrüsen-Hormon.

Er beginnt die Kur zu einer Zeit, die dem Follikel-Sprung entsprechen würde, gibt 5—7 Tage lang täglich 500—1000 R.E. Prolan B am Vormittag und am Nachmittag je 2—3 K.E. Gelbdrüsen-Hormon.

Es ist auch Chorion-Plazentar-Prolan A + B versucht worden, da es hauptsächlich in der Richtung des Hypophysen-Prolan B wirkt.

Wir gewinnen es als Plazentar-Extrakt,
als Serum von Schwangeren-Blut oder meist
als Extrakt aus Schwangeren-Urin.

Angegeben werden pro Tag 20 $cm^3$ Urin-Extrakt subkutan oder 1 Liter als Tropf-Klysma in den Darm.

Nach Novak hat das Chorion-Plazentar-Prolan sicherlich nicht die Wirkung, die wir von Hypophysen-Prolanen erwarten dürfen.

Bei sekundären Anämien wegen Blutverlust wird Bluttransfusion von einer gesunden schwangeren Frau empfohlen.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Sowohl Transplantationen von Hypophysen in der Prolan B-Phase wie auch Transplantationen von Gelbkörper-Drüsen geben schöne Resultate.

Hypophysen-Prolan A-Übersekretion finden wir ferner:

bei primärer Amenorrhoe,

im Übergangsalter,

nach Kastration (durch Operation oder Röntgenstrahlen),

bei Genital-Krebs,

also stets bei Erlöschen oder bei Fehlen der Keimdrüsen-Sekretion.

Nach Wirz und Zondek beweist eine Konzentration von über 100 M.E. Prolan pro Liter Urin, dass die Ovarial-Funktion erloschen ist.

## Im Übergangsalter:

Die Hypophyse beherrscht nicht nur das Wachstum des Kindes, den Eintritt der Pubertät, das Leben des vollentwickelten Individuums, sondern auch den Lebensablauf.

Das Übergangsalter kann sich über viele Jahre hinziehen. Es beginnt immer mit einer Abnahme der Keimdrüsen-Sekretion und zeitigt dann polyhormonale Folgeerscheinungen.

Die Hypophyse erschöpft sich nicht gleichzeitig mit den Keimdrüsen, sondern überdauert letztere und versucht mit ihren Prolanen die Keimdrüse zu neuer Tätigkeit anzuregen.

Wir haben ja gesehen, dass eine kräftige Keimdrüsen-Sekretion die Hypophysen-Prolane abbremst, dass es aber umgekehrt bei Rückgang der Keimdrüsentätigkeit im Alter zu einer vermehrten Hypophysen-Prolan-Ausschüttung kommt, bis sich schliesslich auch die basophilen Hypophysen-Zellen erschöpfen.

Als Folge der vermehrten Arbeit hypertrophiert der Hypophysen-Vorderlappen wie bei Kastration.

Im höheren Alter fand Frank 1937 keine Vermehrung der Hypophysen-Prolane mehr.

Beim Mann:

erfolgt zuerst die Abnahme des Sertoli-Hormons, damit kann sich innensekretorisch der Zellenstaat nicht mehr genügend regenerieren (verjüngen), und aussensekretorisch leidet die Spermatogenese. Abnahme des Geschlechtstriebes.

Erst später nimmt die Leydig-Hormon-Sekretion ab, während die Bildung von weiblichem Hormon in den Steinach F-Zellen des Hodens am längsten erhalten bleibt. So kommt es zur Entwicklung von Organen, die embryologisch von der weiblichen Keimanlage

(Müllerschen Gang) stammen, wie des Uterus masculinus zur sogenannten Prostata-Hypertrophie.

Von den zahlreichen Leiden des Übergangsalters weisen wir deshalb speziell auf die Prostata-Hypertrophie hin, weil nach neuester Schätzung ein Drittel aller Männer, die das 60. Lebensjahr erreichen, an Prostata-Beschwerden leiden.

Hypophysen-Prolane und Keimdrüsen-Hormone bei Prostata-Hypertrophie.

Die Prostata wird embryonal aus einem männlichen (Prostata) und einem weiblichen Anteil (Paraprostata) angelegt.

Die Prostata (männlicher Anteil)
wird durch die Hormon-Sekretion der Zwischen-Zellen der männlichen Keimdrüse (Leydig-Hormon), die ihrerseits durch die Hypophysen-Prolan B-Sekretion angeregt werden, entwickelt.

Engel und Smith haben als erste berichtet, dass jugendliche Mäuse durch Hypophysen-Vorderlappen-Implantation in geschlechtliche Frühreife versetzt werden und sich gleichzeitig Prostata und Samenblasen vergrössern.

Fels, Ferguson, Heidrich und Matthias beobachteten eine stark entwickelte Prostata und Samenblasen bei einem Fall von bösartig erkranktem Hoden, dessen interstitielle (Leydig) Zellen vermehrt waren.

Die Paraprostata (weiblicher Anteil)
wird durch das auch in der männlichen Keimdrüse sezernierte Follikel-Hormon (Steinach «F»-Hormon) entwickelt und durch die Hormon-Sekretion der Sertoli-Zellen in physiologisch normalen Grenzen gehalten.

Bei Mangel im Alter an männlichem Sertoli-Hormon und so relativ vermehrter weiblicher Hormon-Sekretion der Hoden kann die weibliche Paraprostata des Mannes hypertrophieren.

Die sogenannte Prostata-Hypertrophie (besser Para-Prostata-Hypertrophie) ist also hormonal bedingt.

Tierversuche:

De Jongh gelang es, durch Injektionen von weiblichem Hormon das physiologische Gleichgewicht bei männlichen Hunden zu stören und so künstlich eine Paraprostata-Hypertrophie auszulösen. Die Tiere konnten ihr Wasser nicht mehr lösen.

Das gleiche Resultat erhält man nach Einpflanzungen von Eierstöcken in kastrierte oder auch nichtkastrierte Männchen.

Courrier und Gross konnten selbst bei jungen Tieren (männlichen Affen) durch Follikel-Hormon-Injektionen eine hochgradige Paraprostata-Hypertrophie mit totaler Urinretention bewirken und

Lacassagne konstatierte nach starken Dosen von Follikulin-Benzoat bei seinen männlichen Versuchstieren das Auftreten von pathologischen Wucherungen und krebsähnlichen Schädigungen der Prostata.

Hormonales:

Der embryologischen und histologischen Doppelgeschlechtlichkeit entspricht die hormonale.

Der Mann sezerniert zum mindesten 2 männliche und 1 weibliches Hormon und schon 1911 fand Aschner weibliches Hormon im Testis-Extrakt.

Versiegen mit fortschreitendem Alter allmählich die männlichen Hormonquellen und gewinnt das weibliche Hormon proportional an Bedeutung, so versucht die Hypophyse, unser hormonales Zentrum, oft vergebens durch starke, ja übersteigerte Prolan-Sekretion die männliche Keimdrüsen-Hormon-Produktion wieder wachzurufen, und es entwickeln sich die paraprostatischen Drüsen weiblichen Ursprungs.

Bei Hypertrophie der Paraprostata finden wir somit eine vermehrte Hypophysen-Prolan-Ausschüttung als Zeichen einer mangelhaften Keimdrüsen-Sekretion und das physiologische Verhältnis der männlichen und weiblichen Hormone zugunsten der weiblichen verschoben.

Koch wies im Institut für Tierzucht in München bei 22 alten Hunden mit Prostata-Hypertrophie über 1000 R.E. Hypophysen-Prolan pro Liter Urin nach, und

Givanoric und Gastimirovic fanden bei 12 Prostatikern die Prolan*)-Ausscheidung im Urin vermehrt als Zeichen einer Keimdrüsen-Insuffizienz, während bei gesunden alten**) Männern nach Österreicher Prolan im Harn nicht vermehrt erscheint.

Nach Bingel scheidet
der 20jährige Mann 100—250 H.E. männliches Sexual-Hormon,
der 77jährige Mann nur noch 4 H.E. männliches Sexual-Hormon pro Liter Urin aus.

---

*) Stets Prolan A, nur ein einziges Mal Prolan B.

**) Untersucht wurden Männer zwischen 50 und 91 Jahren.

Valero fand bei 35 Prostatikern im Alter von 58—79 Jahren 200—300 M.E. Follikel-Hormon pro Liter Urin.

Was die Behandlung des Prostata-Adenoms anbelangt, so verweise ich auf meine diesbezüglichen Publikationen*).

Bei der Frau:

Nicht nur zu Beginn der Sexual-Funktion, um sie wachzurufen, sondern auch bei ihrem Versiegen, um die schwindende Keimdrüsen-Sekretion wieder anzuregen, wird Hypophysen-Prolan A in besonders starkem Masse abgegeben.

Nach Saethree und B. Zondek ist bei ca. 90 % der Frauen nach der Übergangszeit bis ans Lebensende die Prolan A-Ausscheidung nachweisbar vermehrt (genau wie nach chirurgischer oder Röntgen-Kastration).

Dabei hypertrophiert der Hypophysen-Vorderlappen wie bei Schwangerschaft und Kastration, bis sich seine basophilen Zellen erschöpfen und verschwinden und die eosinophilen Zellen die Oberhand gewinnen.

Österreicher fand in der Übergangszeit Mengen von 80—300 M.E. Hypophysen-Prolan pro Liter Urin. Nach Wirz und Zondek bedeuten Werte von 110 M.E. und mehr den physiologischen Tod der Eierstöcke.

Auch im Blut ist der Gehalt an Prolan A erhöht und da es beim Erlöschen der Keimdrüsen keinen Angriffspunkt mehr findet, ist es zwecklos und wird prompt im Urin ausgeschieden.

Untersuchen wir systematisch während des Übergangsalters die Hormon-Ausscheidung im Urin, so sehen wir, dass der alternde Organismus ähnlich wie nach Spätkastration 4 Phasen durchläuft:

I. Phase: Rückgang der Keimdrüsen-Sekretion:

Zuerst versiegt das Gelbdrüsen-Hormon der Eierstöcke und die Regeln bleiben aus. Die Follikel-Hormon-Produktion geht erst später zurück und kann in der Zwischenzeit zu Gebärmutter-Myomen**) und zu diffusen Uterusblutungen führen. Zu Beginn der I. Phase werden oft

---

*) Schweizerische medizinische Wochenschrift No. 24, 1934.
Lancet, London. Feb. 1936.
Bernecker Verlag Melsungen 1936.
Presse médicale, Paris. Dez. 1937.

**) Die Gebärmutter ist in dieser Phase stets vergrössert und weich und fängt erst in der nächsten Phase an einzutrocknen.

grosse Follikel-Hormon-Mengen im Harn ausgeschieden (300 bis 1000 M.E. pro Liter)*). Dieses Stadium kann Wochen, Monate, selten Jahre dauern, dann vermindert sich die Follikel-Hormon-Sekretion immer mehr und gleichzeitig nimmt auch die Libido ab.

Die Bildung von männlichem Hormon in den Berger-Zellen des Eierstock-Hilus bleibt konstant und zeichnet sich durch männliche Behaarung («Altweiberbart») und herrschsüchtiges Wesen.

II. Phase: Gesteigerte Tätigkeit der b a s o p h i l e n Hypophysen-Zellen.

Sie setzt bei Klimakterischen allmählich, bei Kastrierten rasch ein.

Starke Prolan A-Ausschüttung bis zu 500 R.E. pro Liter**) während Follikel-Hormon aus Blut und Urin verschwunden ist. Die Hypophysen-Prolane, besonders Prolan A, suchen die Keimdrüsen wieder zu gesteigerter Sekretion anzuregen. Dabei wird auch gleichzeitig die Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen- und Nebennieren-Sekretion angeregt.

Vermehrte Schilddrüsen-Sekretion:

Aron fand das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon im Urin vermehrt und Bauer häufig Zeichen von Hyperthyreoidismus wie Nervosität und Überempfindlichkeit. Auch charakteristische vasomotorische Erscheinungen wie quälende Wallungen, aufsteigende sogenannte fliegende Hitze, Schweissausbruch, Herzklopfen, Beklemmungen, Lufthunger, sowie psychische Alterationen: rascher Stimmungswechsel, erhöhte Reizbarkeit, Triebhaftigkeit, leichte geistige Ermüdung und depressive Neigung.

Vermehrte Nebenschilddrüsen - Sekretion führt zur Verarmung der Knochen an Kalk und gleichzeitig zu sklerotischen Veränderungen der Gewebe mit Kalk-Einlagerungen: Otosklerose, Arteriosklerose, Arthritis deformans, Steinbildungen in Gallenblase, Nierenbecken und Harnblase.

*) In der prämenstruellen Phase normalerweise 200—300 M.E. Follikel-Hormon pro Liter.

**) Die normale obere Grenze für die menstruierende Frau ist 25 R.E. Prolan pro Liter Blut.

Vermehrte Nebennieren - Hormon - Abgabe bedingt Blutdrucksteigerung*), Blutzuckeranstieg und Cholesterin-Vermehrung.

Bei der starken Hypophysen - Prolan - Ausscheidung kann das so reichlich im Organismus kreisende Mitosin an chronisch geschädigten Stellen zu Zellproliferation führen und so für den Organismus gefährlich werden (gutartige und bösartige Geschwulstbildungen).

Allmählich erschöpfen sich die basophilen Zellen und es tritt in der

III. Phase: eine gesteigerte Tätigkeit der eosinophilen Hypophysen-Zellen ein, die auch zahlenmässig in starker Übermacht sind. Das reichlich abgegebene Wachstums-Hormon unterstützt die Zellproliferationen an chronisch geschädigten Stellen und das gleichzeitig vermehrte Fett-Stoffwechsel-Hormon führt zu Fettschwund, Abmagerung und Kachexie.

Statistiken haben ergeben, dass die Krebskurve zur Zeit des Übergangsalters steigt, um nachher wieder zu sinken.

IV. Phase: Rückbildung des Hypophysen-Vorderlappens. Im Alter bilden die basophilen Zellen nur noch 1/10, die eosinophilen Zellen noch 3/10 (Ramussen), während die Hauptzellen mehr als die Hälfte aller Zellen ausmachen.

Behandlung der Beschwerden des Übergangsalters**).

Beim Mann:

Die medizinische Endokrino-Therapie versucht eine Wiederbelebung der inneren Keimdrüsen-Sekretion durch Anreicherung des Organismus mit körperfremden Sexual-Hormonen: Keimdrüsen-Hormonen oder Hypophysen-Prolanen.

Keimdrüsen-Hormone:

Schon die alten Inder verabreichten bei Altersbeschwerden Tigerhoden.

---

*) Berblinger gibt an, dass bei arterieller Hypertension die Zahl der basophilen Hypophysen-Zellen vermehrt ist.

**) Ich verweise auf meine Schrift: «Das Altern, seine Beschwerden und die Verjüngung» (Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern 1936).

Brown Sequart extrahierte 1889 Hoden-Inkrete, die er sich selbst einspritzte. Er wurde von den damaligen Vertretern der ärztlichen Wissenschaft scharf kritisiert. Heute sind Keimdrüsen-Hormon-Injektionen zur Mode geworden.

Diese Behandlung wird jedoch rasch zur reinen Ersatz-Therapie, denn auf die Keimdrüsen selbst und ihre ruhende Sexualfunktion können wir nur vorübergehend einwirken.

Das schnelle Verschwinden jeglicher Hormon-Wirkung nach dem Aufhören der Injektionen, zeigt genau wie der rasche Abfall der Follikel-Hormon-Ausscheidung nach der Geburt, dass der Körper Hormone nicht speichert, sondern nur nach Bedarf sezerniert.

Die Keimdrüsen-Hormon-Therapie kompliziert sich aber noch dadurch, dass die Hoden verschiedene Hormone sezernieren: Sertoli-Hormone, Leydig-Hormone, Steinach F.-Hormone, und wir das genaue physiologische Verhältnis dieser Hormone in den verschiedenen Altersphasen des Mannes noch nicht einmal kennen, geschweige denn ergänzen können.

Daher gehen auch heute noch die Meinungen über die Mengen, die eingespritzt werden sollen, sehr auseinander, wie auch über die Frage der Dauer einer solchen Behandlung.

Zugeführte Hormone sind nie ein Stimulus für die entsprechende Drüse (Moore) und wir haben in der Einleitung gesehen, dass wiederholte Einspritzungen von körperfremdem Hormon die Sekretion der entsprechenden eigenen Drüsen nicht nur nicht fördern sondern abbremsen, die entsprechende Drüse ausser Gefecht setzen und mit der Zeit zur Inaktivitäts-Atrophie verurteilen, dass also Keimdrüsen-Hormon-Injektionen die eigenen Hormonquellen gefährden.

Frische Hoden-Extrakte sind nicht immer leicht zu bekommen*) und von den

Urin-Extrakten wissen wir nicht, ob sie den Hoden-Extrakten entsprechen (Moore), oder ob es sich vielleicht um Hormone handelt, die vom Organismus schon teilweise verbraucht worden sind, also um Hormone zweiter Qualität.

Bei synthetisch hergestellten Hormonen endlich können die kleinsten chemischen Modifikationen ihre Wirkung stark beeinträchtigen (Ruzicka).

Moore hat 1937 die Resultate der Keimdrüsen-Hormon-Behandlung folgendermassen zusammengefasst:

---

*) Da die Drüsen ihre Hormone nicht speichern, sondern nur nach Bedarf sezernieren, so können wir aus ihnen nur kleine Hormon-Mengen extrahieren.

«Das Testis-Hormon kann auf keinen Fall als ein stimulierender Faktor für eine allfällige Unterfunktion der Hoden angesehen werden, das Hormon stimuliert zwar die akzessorischen Fortpflanzungs-Organe, nicht aber die Keimdrüsen selbst. Hormon-Injektionen von genügend hoher Konzentration schaden dem vorhandenen Keimgewebe: Testikel-Hormon-Injektion unterdrückt bei jungen normalen Männchen das Hodenwachstum und verursacht eine kontrollierbare Schädigung der tabuli seminiferi» (Moore und Price).

«Kurz gesagt, weder die Sexual-Hormone noch überhaupt das Produkt irgend einer endokrinen Drüse stimulieren die entsprechende Drüse selbst, daher müssen wir zur Anregung der Keimdrüsen-Hormon-Produktion bei einem Testikel-Gewebe besitzenden Individuum nicht Testis-Hormone, sondern gonadotrope Hypophysen-Substanzen verwenden» (Moore).

Hypophysen-Prolan (speziell Prolan A):

Aschheim und Zondeck, dann Evans, de Jongh, Steinach, Wiesner, Boeters, Kotsovsky und andere haben versucht, durch Hypophysen-Vorderlappen-Einpflanzungen oder Hypophysen-Prolan-Einspritzungen altersgeschwächte Keimdrüsen neu zu beleben.

Durch solche Einspritzungen wird die Keimdrüsen-Sekretion erhöht und nicht, wie durch Keimdrüsen-Hormon-Injektion, abgebremst und geschädigt.

Es ist jedoch zu befürchten, dass dabei die basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens ausser Gefecht gesetzt und so unser endokrines Zentral-Organ ungünstig beeinflusst wird.

Wenn wir ferner bedenken, dass im Übergangsalter der Organismus zu seiner Verteidigung schon ohnehin auffallend grosse Quantitäten von Hypophysen-Prolan sezerniert, so stellt sich die Frage, ob es weise ist, künstlich noch solche Hormone zuzuführen und so die eigene, fein ausbalancierte Hypophysen-Hormon-Produktion zu schädigen? Jedenfalls mahnt die Entdeckung, dass der Organismus Antihormone bildet, wenn ihm zu reichlich oder zu lange Hypophysen-Hormone zugeführt werden, zu grosser Vorsicht bei hormonaler Therapie.

Es sind zur Zeit auch die hormonalen Einflüsse auf die Geschwulstbildung und Krebsentartung nur wenig erforscht, und unsere zu kurze Erfahrung erlaubt uns nicht, zu behaupten, dass eine Überschwemmung des Körpers mit proliferationsanregenden Substanzen sich immer in der gewünschten Weise auswirkt.

Es ist daher natürlich, dass bei den Gefahren, welche eine starke Hormon-Zufuhr bietet, sich viele, besonders Ärzte, lieber der

chirurgischen Endokrino-Therapie

anvertrauen, die frische Drüsensubstanz in den Organismus einlagert und es der Natur überlässt, sie nach Bedarf als Reserve-Motor arbeiten zu lassen oder abzubauen, um die Bausteine zum Wiederaufbau der eigenen geschwächten Drüsen zu verwenden.

Da der junge Mann zur Pubertätszeit seine Kraftentfaltung der reichlichen innersekretorischen Hormon-Abgabe der Sertoli-Zellen seines Keimepithels verdankt, so werden wir dem alternden Mann weder die zentralen Gänge, noch die peripher gelegene Schicht der Leydig-Zellen,, wohl aber das Keimepithel funktionstüchtiger Hoden überpflanzen.

Über den gewaltigen, oft ungeahnt kraftvollen Aufschwung des ganzen Organismus nach solchen Keimepithel-Transplantationen habe ich ausführlich berichtet*), so möchte ich hier noch ein Beispiel des Einflusses einer Revitalisation auf die Psyche geben.

Der Mensch ist eine lebende Einheit aus Seele und Leib. Die Erforschung der Seele und ihrer krankhaften Zustände ist daher nicht weniger wichtig als das Studium der Vorgänge am Organismus.

Hier hat die Erkenntnis von der endokrinen Ursache psychischer Krankheiten neue Wege gewiesen.

Jede Drüse hat nicht nur ihre Aufgabe, sondern auch ihre physiologisch genau festgelegte Arbeitszeit. So tritt der Thymus früh in Erscheinung, um auch wieder frühzeitig im Organismus seine Arbeit einzustellen, nicht jedoch die Keimdrüsen. Je früher diese untergehen, desto schwerer sind die Ausfalls-Erscheinungen für den Organismus.

Eine endokrine Ebbe kann schwerste Depressions-Zustände und Melancholien auslösen, die nicht durch Brom, wohl aber durch die kausale Therapie einer Drüsen-Transplantation günstig beeinflusst werden können.

Am 18. VII. 1928 wurde mir durch einen Neurologen ein Offizier mit schwerer Keimdrüsen-Verletzung (Kriegs-Verletzung) in tiefstem Depressions-Zustand und Selbstmordgedanken zur

---

*) Siehe «Das Altern, seine Beschwerden und die Verjüngung» (Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern 1936).

Keimdrüsen-Transplantation überwiesen. Ich hatte die grosse Befriedigung, beobachten zu dürfen, wie der Patient nach dem kleinen Eingriff aus dem Dunkel, das ihn umgab, erwachte, neuen Mut schöpfte und seither ein tätiges Leben führt (Beobachtungszeit: 10 Jahre).

Wenn Keimdrüsen vorhanden und nur in ihrer Sekretions-Arbeit geschwächt sind, ist eine Steinach II-Ligatur noch einfacher.

Vom Hoden führen 15 Kanäle zum Nebenhoden-Kopf. Sie dienen der Aussensekretion des Hodens. Werden diese beiderseits in Lokal-Anesthesie schmerzlos, ohne Blutverlust, ohne Schock und ohne jede Gefahr durch Seidenligatur am Eingang zum Nebenhoden-Kopf verschlossen, so stellt der Hoden seine ganze Hormon-Produktion auf die innere Sekretion um, die dadurch verdoppelt wird. Der so verstärkte Hormonstrom fliesst in die Venen und von da ins Herz und bereichert den ganzen Zellenstaat des Körpers mit Lebenssaft.

Dem alternden Manne schenkt die Ligatur auf diese einfache Weise neue ungeahnte Kräfte.

Am 10. I. 1928 bat mich ein Schriftsteller, ihm soviel Kraft zu verschaffen, dass er ein Buch, welches er als sein Lebenswerk betrachtete, fertig schreiben könne. Er fühlte sich völlig erschöpft und konnte sich zu keiner geistigen Konzentration mehr aufraffen. Ich führte die Steinach II-Ligatur aus. Sein Lebenswerk ist erschienen und heute noch lebt und arbeitet dieser Mann in körperlicher und geistiger Frische (Beobachtungszeit: 10 Jahre).

Ein sehr interessanter und überaus wichtiger Befund ist, dass sowohl Keimdrüsen-Transplantationen (Fichera, Zacherl), wie auch die Steinach II-Ligatur (Schleid) die so gefährlichen morphologischen und hormonalen Veränderungen der Hypophyse während der Übergangs-Zeit völlig zum Verschwinden bringen. Die Stärkung der inneren Keimdrüsen-Sekretion bremst die Überproduktion an Hypophysen-Prolanen ab, die ohne diese Hülfe zur Erschöpfung der basophilen Hypophysen-Zellen führt, schafft also auch in der Hypophyse wieder normale Verhältnisse.

Bei der Frau:

Da bei Ausfall der Ovarial-Funktion alle die Krankheiten eintreten, die wir unter dem Begriff der Wechseljahr-Beschwerden zusammenfassen, so war es verständlich, dass die Wissenschaft

versuchte, durch Wachrufen der Eierstock-Tätigkeit diesen Zustand günstig zu beeinflussen.

Medizinische Endokrino-Therapie: Zufuhr von körperfremden Hormonen.

Keimdrüsen-Hormone:

Meist werden aus Schwangeren-Harn dargestellte Sexual-Hormone wie Menformon (Laqueur), Progynon (Butenandt), Theelin (Doisy) in öliger Lösung eingespritzt. Dosis bis 50 R. E. pro Tag, oder eine 5fache Menge als Äquivalent (Sevringhaus) durch den Mund zugeführt.

Moore hat 1937 die Erfahrungen der Tierversuche in folgenden Worten zusammengefasst: «Injektionen von oestrischen Substanzen bewirken bei normalen weiblichen Ratten (Hisaw, Leonard, Martin, Meyer), Hunden (D'Amour, Carlson, Gustavson, Kunde) und Affen (Allen) keine Leistungssteigerung des Eierstocks, sondern besitzen einen eindeutig schädigenden Effekt.»

Bei Arthritis «climacterica» oder «ovaripriva», wie bei chronisch rheumatischen Arthropathien und gewissen endokrin bedingten Fällen von Arthritis deformans hatten Weil 1928, Kretz, Kroner 1929, Lauber 1930, Curschmann 1932 mit Gesamtovarium, wie auch mit Follikel-Hormon-Zufuhr Erfolg.

Westmann versuchte zur Bekämpfung der weiblichen Alters-Erscheinungen

Chorion-Plazentar-Prolane A + B. Er transfundierte 1934 einer 51jährigen Frau 3 Jahre nach dem Ausbleiben der Regeln 225 cm³ Gravidenblut (letzter Monat), also zirka 4000—6000 R. E. Chorion-Plazentar-Prolan und konnte anlässlich eines chirurgischen Eingriffes 8 Tage nach der Blutübertragung im Ovarien eine frische partiell ausgebildete Gelbdrüse feststellen.

Röntgen-Bestrahlung wird besonders bei Gebärmutterblutungen während der Follikulin-Flut zu Beginn der Übergangszeit empfohlen.

Die Strahlen-Therapie ist jedoch roh und ihr «Erfolg» wird meist durch Schädigung des Eierstocks zu schwer bezahlt, während eine Keimdrüsen-Überpflanzung keine Gefahr bietet.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Zu Beginn der Wechseljahre: bei Gelbdrüsen-Hormon-Ebbe und Follikel-Hormon-Flut wähle ich zur Transplantation Ovarien mit Gelbdrüsen.

In der 2. Phase: bei Keimdrüsen-Hormon-Ebbe und Hypophysen-Hormon A-Flut dagegen Ovarien mit schön ausgebildeten Follikeln.

Die vasomotorischen Störungen dieser Phase sind für die Frauen oft so schwer zu ertragen, dass wir alles aufbieten müssen, um sie zu beheben. Was bedeutet da der kleine Eingriff einer Ovarial-Transplantation, der in Lokal-Anästhesie völlig schmerzlos und ohne Blutverlust ausgeführt, so oft Befreiung bringt.

Schwerer lässt sich die Arthritis deformans beeinflussen, und trotzdem habe ich mit Ovarial-Transplantation auffallend schöne Resultate zu verzeichnen:

Am 12. VI. 1928 implantierte ich einer 57 Jahre alten Frau mit schweren arthritischen Erscheinungen 5 Tier-Ovarien. Die Patientin hatte vieles versucht, kannte fast alle Badestationen Europas, konnte sich trotzdem nur mit grosser Mühe aufrichten und wurde im Rollstuhl gefahren. Am 23. V. 1929 erhielt ich von ihr folgendes Schreiben: Vor einem Jahr suchte ich Ihre Hülfe auf, da ich mich sehr krank fühlte und mir jede Anstrengung Schmerzen auslöste. Heute ist das Leben für mich eine Freude. Ich kann mich hinlegen und wieder aufrichten, niederknien, meine Beine kreuzen und spreizen, Treppen steigen, lange Spaziergänge machen und Golf spielen. Der Erfolg der Ovarial-Transplantationen ist grossartig, wenn ich bedenke, dass bei mir 45 Gelenke ergriffen waren. Ich bin Ihnen in tiefster Seele dankbar. (Beobachtungszeit 10 Jahre.)

Auch auf die psychischen Störungen ist der Einfluss der Keimdrüsen-Transplantation viel grösser als wir es oft annehmen. So habe ich mich auch solcher Patienten angenommen.

Am 8. VIII. 1933 implantierte ich 5 Tier-Ovarien einer Frau bei welcher das Rückbildungs-Alter eine schwere depressive Psychose ausgelöst hatte. Patientin lag tagsüber im verdunkelten Zimmer auf ihrem Bett und konnte sich weder um Mann noch Kinder noch Haushalt kümmern. Die kraftvolle Hormon-Bereicherung durch die neuen Drüsen haben sie rasch aus diesem traurigen Zustand erlöst und sie ist wieder eine liebevolle Frau und fürsorgliche Mutter geworden. (Beobachtungszeit 5 Jahre.)

### Nach Kastration.

Der Hypophysen-Vorderlappen übt als übergeordnete hormonale Sexualdrüse einen gewaltigen Einfluss auf das Sexualgeschehen.

Entfernt man die Hypophyse, so hört das funktionelle Leben der Sexualdrüsen auf, entfernt man jedoch die Keimdrüsen, so lebt der Hypophysen-Vorderlappen funktionell weiter und reagiert histologisch:

mit charakteristischen Veränderungen seiner basophilen Zellen und bildet die sog. «Kastrations»-Zellen, die in ihrem Bau an die Schwangerschafts-Zellen erinnern, und

hormonal:

mit Vermehrung seiner Prolan A-Sekretion.

Histologisches:

Die typischen Kastrations-Veränderungen im Hypophysen-Vorderlappen wurden 1905 von Fichera erkannt, der bei männlichen wie bei weiblichen Kastraten stets eine Volum-Zunahme der Hypophyse und eine Vermehrung ihrer eosinophilen auf Kosten ihrer basophilen Zellen fand (von Cimoroni 1908, Trautmann 1909 und Kolde 1912 bestätigt).

Schleid gab 1914 an, dass die Kastrationszellen im weiteren Verlauf Vakuolen bilden, die sich schliesslich in einer grossen einheitlichen Vakuole vereinigen; die Zellen nehmen eine «Siegelringform» an.

Addison fand 1916 in der Hypophyse albinotischer Ratten unmittelbar im Anschluss an die Kastration eine Verminderung der eosinophilen Zellen, dagegen eine Vermehrung und Vergrösserung der basophilen Zellen mit gleichzeitiger Vakuolenbildung.

Die sehr exakten Studien der Kastrations-Veränderungen der Ratten-Hypophyse führten Nukariya 1926 zu folgendem Schluss:

2 Wochen nach Kastration sind die basophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen grösser und zahlreicher, weisen viele Mitosen auf und bilden nahezu die Hälfte aller Zellen. Dadurch nimmt auch der Hypophysen-Vorderlappen an Grösse zu.

Nach 7 Wochen werden im Cytoplasma des Zell-Leibes der basophilen Zellen an mehreren Stellen Vakuolen als kleine helle Punkte sichtbar, die sich vergrössern und schliesslich zu einer einzigen grossen Vakuole vereinigen. Letztere füllt den Zellraum fast vollständig aus und drückt den Kern platt an den Zellsaum. So entstehen die «Siegelringformen» der grossen blasigen Kastrationszellen, während der Organismus sich bemüht, diese zugrunde gehenden basophilen*) Zellen aus chromophoben Hauptzellen neu zu

*) Nach Smith färbt sich das Protoplasma der sogenannten Kastrations-Zellen leicht basophil.

bilden, deren Zahl damit allmälig von 50 % auf 20 % herabsinkt.

8 Monate nach Kastration beherrschen die typischen grossen blasigen kugeligen Kastrationszellen (Biedl-Zacherl) und Siegelringformen (Schleid) das mikroskopische Bild.

Während so durch maximale Tätigkeit basophile Hypophysen-Vorderlappen-Zellen entarten und schliesslich zugrunde gehen und zu ihrem teilweisen Ersatz chromophobe Zellen aufgebraucht werden, bleiben die eosinophilen Zellen, die 1/3 des Zellbestandes bilden, unversehrt, zeigen weder an Zahl (Addison) noch an Ansehen noch an Ausbreitung wesentliche Veränderungen, werden jedoch nicht mehr so gut von den antagonistischen basophilen Zellen in Schranken gehalten.

Alle diese Veränderungen treten in gleicher Weise bei jungen wie bei alten Tieren auf, bei Kastration vor und nach der Geschlechtsreife, nur dass bei infantilen Tieren die Kastrations-Veränderungen der Hypophyse schon nach 3 Wochen ausgeprägt sind.

Hormonales.

Nach operativer oder nach Röntgen-Kastration fehlen die Keimdrüsen-Hormone im Blut wie im Urin und ihre hemmende Wirkung auf die Hypophysen-Prolan-Sekretion fällt weg.

So erfolgt schon vom 10. Tag an, meist jedoch erst nach 8 Wochen, ein Anstieg von Hypophysen-Prolan A im Blut und Harn (Leonard, Smith) bis auf 10fache Konzentration, der bei Männern (Hamburger) wie bei Frauen (Zondek) oft jahrelang (nach Fluhmann zeitlebens) bestehen bleibt.

Da die Prolan-Wirkung nur auf dem Wege über die Sexualdrüsen erfolgen kann, so sehen wir nach Kastration einen Leerlauf der Natur: Die in grosser Zahl gebildeten Hypophysen-Prolane suchen vergebens nach ihrem Angriffspunkt den Keimdrüsen, um sie anzuregen, und werden, weil nutzlos ausgeschüttet, unverwendet im Urin ausgeschieden.

Da keine Keimdrüsen-Hormone die übersteigerte Arbeit der basophilen Hypophysen-Zellen mehr abbremsen, so erschöpfen sich die letzteren, was sich in den histologischen Veränderungen des Hypophysen-Vorderlappens widerspiegelt.

Eine Gebärmutter-Extirpation, bei der die Eierstöcke belassen werden, führt zu keinen Störungen der normalen Keimdrüsen- oder Hypophysen-Hormon-Sekretion (Frank, Goldberger, Spielmann 1934) und die Hormon-Mengen im Blut und Urin bleiben normal.

Tierversuch.

Wie wir gesehen haben, erscheinen bei kastrierten Ratten einige Wochen nach dem Eingriff die basophilen Zellen im Hypophysen-Vorderlappen deutlich vermehrt, dann bilden sich in der vergrösserten Hypophyse grosse Zellen, sogenannte «Kastrations»-Zellen und schliesslich erfolgt nach Erschöpfung der basophilen Zellen eine charakteristische Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Engle und Evans fanden 1929 bei frisch kastrierten Tieren einen erhöhten Prolan-Gehalt und B. Zondek wies bei männlichen Pferden nach Kastration eine vermehrte Prolan A-Ausscheidung im Urin nach. Auch bei infantilen Tieren ist die Prolan A-Produktion erhöht.

Beim Menschen.

Bei einem mit 25 Jahren kastrierten Mann konstatierte B. Zondek 14 Tage nach der Operation eine erhöhte Hypophysen-Prolan-Ausscheidung: 111 M.E. pro Liter Urin.

Die operativ kastrierte Frau scheidet schon 10 Tage nach dem Eingriff 111 M.E. Prolan A pro Liter Urin aus.

Österreicher fand 1932 bei kastrierten Männern und Frauen 80—300 M.E. Prolan A pro Liter Urin.

Diese erhöhte Prolan A-Ausscheidung kann mehrere Jahre lang anhalten. Eine starke Prolan A-Ausscheidung im Harn (mehr als 100 M.E. pro Liter Urin) gilt als untrügliches Zeichen für ein Erlöschen oder Fehlen der Keimdrüsen-Funktion (Wirz, Zondek).

Auch nach Röntgen-Kastration setzt eine Überproduktion an Prolan A ein.

So fanden Brandstrup und Lassen im ersten halben Jahr nach Röntgen-Kastration eine Vermehrung hauptsächlich der Prolan A-Ausscheidung, während Prolan B weniger vermehrt erscheint*). In 92 % der Fälle überschritt dieser Prolan A-Abgang den Wert von 400 M.E. pro Liter Harn.

Behandlung.

Die Integrität der Zellstruktur des Hypophysen-Vorderlappens ist an die Keimdrüsen-Hormon-Sekretion gebunden und wird von ihr gesichert (Schleid).

---

*) Bis 25 R.E. pro Liter Blut und 10—40 R.E. pro Liter Urin (Frank), und Brandstrup und Lassen beobachteten 1934 bei infantilen Mäusen nach Injektionen von Harn kastrierter Frauen eine Entwicklung der Gelbdrüsen, was 1935 von Evans und Simpson bestätigt wurde.

Die Kastrations-Veränderungen der Hypophyse können durch Keimdrüsen - Hormon - Einspritzungen *) (Smith), sowie durch Keimdrüsen-Transplantationen (Fichera, Zacherl) in der ersten Zeit verhindert werden, später sind sie schwer zu beeinflussen (Berblinger, Zondek).

Somit sind nach Kastration sowohl Keimdrüsen-Transplantation wie Keimdrüsen-Hormon-Einspritzungen von hohem Wert, letztere ist allerdings eine Behandlung auf Lebenszeit.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Keimdrüsen-Hormon-Injektionen haben hier nicht, wie bei der Behandlung der Beschwerden des Übergangsalters, gefährliche Nebenwirkung (auch bei grösseren Dosen nicht), da die Keimdrüsen fehlen und somit nicht geschädigt werden können. Zum prägraviden Aufbau der Gebärmutter-Schleimhaut einer kastrierten Frau und Auslösung einer Menstruation gibt B. Zondek: Während 3 Wochen total: 200 000—300 000 M.E. Follikel-Hormon und dann während 8 Tagen total 40 K.E. Gelbdrüsen-Hormon, je 5 K.E. pro Tag.

Die Kur muss monatlich wiederholt werden.

Da diese Hormon-Substitutionen als eine Behandlung auf Lebenszeit grössere finanzielle Opfer erfordern, so empfehlen wir unsern Patienten die

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Keimdrüsen-Transplantation.

Am 15. V. 1928 implantierte ich einer 37jährigen Frau Ovarien. Ihre ersten Regeln hatte sie mit 13 Jahren gehabt, sie waren schmerzhaft, dann blieben sie aus und gleichzeitig stellten sich jeden Monat heftige Krisen mit Erbrechen ein, was ihren Arzt veranlasste, in ihrem 14. Lebensjahr eine beidseitige Ovarieektomie auszuführen. Aber die Schmerzen verschwanden nicht und die Patientin litt während 23 Jahren. Sie konsultierte viele Ärzte, alle konstatierten Ovarial-Insuffizienz, verordneten Bettruhe und rieten der Patientin, sich zu verheiraten. Die junge Frau wurde immer elender und dachte an Selbstmord. Die einfache Implantation von Schafs-Ovarien schenkte ihr Gesundheit und Lebensfreude.

---

*) Hohlweg verwandte bei Männchen Androsteron, Smith bei Weibchen Follikel-Hormon.

Bei bösartigen Neubildungen.

Für die Bildung von gutartigen Neubildungen hat man vielfach eine Überproduktion von Keimdrüsen-Hormon verantwortlich gemacht, speziell des Follikel-Hormons (Geschickter, Hartmann, Lewis).

Nach Frank und Turner (1932) entwickelt Theelin im Tierversuch die Gänge und Alveolen der Brustdrüsen kleiner Nager, nach Allen selbst die rudimentären Brustdrüsen männlicher Affen, und Dean, Geschickter, Hartmann und Lewis soll es gelungen sein, mit Follikel-Hormon bei männlichen Affen Adenofibrome hervorzurufen.

Bei Gynäkomastie soll Follikel-Hormon vermehrt vorgefunden werden, diese Erscheinung folglich der Ausdruck eines mit Follikulin gesättigten Organismus sein.

Auch Gebärmutter-Myome sollen ihre Entstehung einer vermehrten Follikel-Hormon-Sekretion verdanken, während bei Uterus-Fibromen*) nach Frank, Goldberger und Spielmann (1934) Follikel-Hormon im Urin nicht vermehrt ist.

Umgekehrt finden wir bei ovariektomierten Mäusen einen verminderten Prozentsatz an spontanen Mamma-Tumoren (Loeb 1928).

Strasser verglich die Proliferations-Energie und das Wachstum des Embryo mit dem einer gutartigen Neubildung.

Zur Zeit der Entwicklung der Frucht finden wir im weiblichen Organismus stets sowohl Keimdrüsen-Hormone wie Prolane stark vermehrt.

Auch die alternde Zelle verliert die Fähigkeit sich zu teilen nicht, was die Krebswucherung deutlich beweist.

Die bösartigen Neubildungen haben, wie die Statistiken der ganzen Welt beweisen, in fast allen europäischen Ländern zugenommen (Fürth) und treten besonders häufig im Verlauf des Übergangs-Alters auf.

Histologisches.

Bei Karzinom und Sarkom fanden Berblinger, Karlefors und Muth eine charakteristische Volumzunahme des Hypophysen-Vor-

*) Fibrome werden vielleicht durch Vermehrung des männlichen Hormons, das sich auch in jedem weiblichen Organismus vorfindet, gebildet.

derlappens sowie eine relative Zellverschiebung: Vermehrung der Hauptzellen. Besonders bei Genital-Karzinom fand Berblinger die Hauptzellen stärker vermehrt und ihre Umwandlung in Schwangerschafts-Zellen (das Kind wächst ja auch wie ein Tumor als Parasit in der Gebärmutter).

Wir wissen nun, dass die Hauptzellen sich vermehren, wenn basophile und wenn eosinophile Zellen sich bei angestrengter Sekretions-Arbeit allmählich erschöpfen.

Hormonales.

Hormonale Einflüsse regulieren, d. h. fördern oder hemmen, die elementaren Vorgänge der Zelltätigkeit: Leben, Wachsen und sich vermehren.

Je nach ihrem Zusammenspiel kommt es zu harmonischer Entwicklung oder zu Zellanarchie: teilt sich die Zelle, wuchert sie, darbt oder stirbt.

Auch Tumor- und Krebs-Wachstum ist hormonal bedingt und kann durch hormonale Unterstützung oder Gegenwehr beeinflusst werden.

So führt der neuste Weg der Krebsforschung und Therapie ins endokrine Gebiet.

Übergangszeit und Krebs:

Da das Klimakterium — wie die Statistiken der ganzen Welt beweisen — die grosse Erntezeit des Krebses ist, und nachher die Krebshäufigkeit wieder abnimmt, so sind wir berechtigt, die Krebsentwicklung an endogene Vorgänge beim Übergang zum Altern zu knüpfen.

Bei einer Krankheit, die zeitlich so auffallend eng mit der Involutions-Periode verbunden ist, somit beim Weib früher und beim Mann später in Erscheinung tritt, denkt man natürlich, sie könnte die Folge einer Störung sein, die in der Hypophyse so kritische Veränderungen hervorruft.

Vor der Übergangszeit finden wir bei ausgewachsenen normalen Menschen die Hypophysen-Prolane und ihre Gegenspieler: die Keimdrüsen-Hormone, in einem fein ausbalanzierten Gleichgewicht.

Zu Beginn der Übergangsjahre dagegen beobachten wir eine starke Abnahme der Keimdrüsen-Sekretion (I. Phase) und als Folge davon eine starke Zunahme der Hypophysen-Tätigkeit. Die endokrine Zentrale macht die grössten Anstrengungen, um durch

Ausschütten von Hypophysen-Prolanen die darniederliegende Keimdrüsen-Sekretion wieder wachzurufen. Da die Hormone im Blut nicht gespeichert werden, so gehen sie zu dieser Zeit (II. Phase) massenhaft im Urin ab. Die starke Vermehrung von Hypophysen-Prolan A (Mitosin) regt im Organismus allgemein die Kernteilung an und fördert so jede Art von Geschwulstbildung.

Mit fortschreitender Menopause (III. Phase) gelangt neben dem Kernteilungs-Hormon (Mitosin) auch das Wachstums-Hormon wieder mehr und mehr ins Übergewicht, während ihre Dämpfer, die Keimdrüsen-Hormone, immer spärlicher sezerniert werden.

Als Folge dieser stark vermehrten Freigabe von Kernteilungs- und von Wachstums-Hormon (das sich im alternden Organismus weder in Längen-Wachstum noch in akromegalen Breiten-Wachstum mehr auswirken kann) antwortet der Körper zu dieser Zeit auf lokalisierte chronische Reize besonders leicht mit Neubildungen.

Bei chronischem Reiz, sei er chemisch oder mechanisch oder selbst durch die Narbenbildung einer Wundheilung bedingt, konzentriert die Hypophysen-Zentrale ihre regenerierenden Kräfte: das Prolan A (Mitosin) und das Wachstums-Hormon auf die gefährdete Stelle und sucht die Bresche mit neu gebildeten Zellen zu versehen. Es wird daselbst ein Gewebskissen organisiert, das gleichsam als Puffer dienen soll.

Die Reaktion gegen einen chronischen Reiz ist zuerst eine Zell-Hyperplasie, ein benigner Tumor.

Kann der Reiz dadurch nicht ausgeschaltet werden, so wird Abwehr*)-Mitose und Wachstum immer stärker, bis sich die Zellen schliesslich wild und schrankenlos vermehren und damit für den ganzen Organismus gefährlich werden. An Stellen wo kernteilende Impulse sich summieren kommt es zu anhaltend beschleunigter Kern- und Zell-Teilung und schliesslich zu Krebs-Wucherung des Epithelgewebes, es sei denn, dass der Körper noch über die notwendigen Keimdrüsen-Hormone verfügt, um sowohl eine überreiche Prolan-Sekretion, wie auch Wachstums-Hormon-Produktion abzubremsen.

Dies ist bei fortschreitender Menopause leider oft nicht mehr der Fall und so verstehen wir die Erfahrungs-Tatsache, dass wäh-

*) Dass die erhöhte Prolan A-Abgabe bei chronischem Reiz als eine Abwehrreaktion des Körpers aufzufassen ist, beweist die Beobachtung, dass die Ausscheidung von Prolan A aufhört, wenn die allgemeinen Lebenskräfte nachlassen.

rend gutartige Neubildungen sich meist vor und zu Beginn des Übergangsalters entwickeln, bösartige vornehmlich erst im weiteren Verlauf der Menopause auftreten.

Die genaue hormonale Proportion, die beim Menschen bei chronischem Reiz zu Krebs-Wucherung führt, ist uns noch unbekannt.

Um diese Frage zu klären, sollten die endokrinen Drüsen von an Krebs Verstorbenen systematisch untersucht und ferner festgestellt werden, welche Drüsen auf chronische (sogenannte Krebs-Reize) am stärksten reagieren.

Die folgenden Beobachtungen führten mich zu meiner Auffassung von Krebs-Entstehung, die leider heute noch von niemandem geteilt wird.

Hypophyse und Krebs:

Dass die Hypophyse einen gewaltigen Einfluss auf das Krebswachstum hat, wurde schon von Ball, Druckweg, Hochwald, McEuen, Reiss, Samuels, Simpson, Thomson u. a. erkannt, und Mendeleff hat im Krebs-Tumor Hypophysen-Hormone nachgewiesen.

Physiologische Mengen von Hypophysen-Substanz oder -Extrakt fördern Krebswachstum:

Engel verabreichte eiweiss- und pepton-freies Abderhaldensches Hypophysen-Opton und beobachtete hochgradige Beschleunigung des Geschwulst-Wachstums.*)

Auch Elsner meldet mit Hypophysen-Präparaten eine Wachstums-Beschleunigung. Das Wachstum von spontanen wie transplantierten Mamma-Tumoren wird beschleunigt.

Werden dagegen übermässige, völlig unphysiologische Hormon-Mengen injiziert, so schädigt man die körpereigene Hormon-Produktion und die Resultate werden direkt umgekehrt:

Starke oder häufige Prolan A-Injektionen hemmen Krebswachstum, da sie die eigenen basophilen Hypophysen-Zellen in ihrer Arbeit stören.

Reiss, später Hartoch, B. und H. Zondek 1932 injizierten täglich bis zu 500 M. E. Prolan A intramuskulär und gleichzeitig Gly-

*) Während z. B. Thymus-Opton das Geschwulstwachstum hemmt.

kose intravenös und erzielten eine Besserung aber keine Heilung.

Bei der Prüfung des Einflusses von Prolan-Injektionen an ca. 1800 Versuchstieren (Erlichsches Mäusekarzinom) kamen Hartoch und B. Zondek zum Schluss, dass g r o s s e Prolan-Dosen das Tumor-Wachstum weitgehend hemmen, während Hypophysin, Thyroxin, Adrenalin, Insulin, Follikulin keine hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum ausüben.

Sowohl Prolan A (aus dem Harn von Krebskranken), wie auch Prolan A + B hatten hemmende Wirkung.

Man kann mit Prolan das Wachstum des Impf-Karzinoms der weissen Maus hemmen, aber histologisch bleibt trotzdem karzinomatöses Gewebe in den Tumoren nachweisbar. Es kommt also nicht zur Heilung, wohl aber zu Wachstums-Hemmung.

H y p o p h y s e k t o m i e h e m m t K r e b s - W a c h s t u m:

Ball, Samuels, Simpson haben 1932 bei hypophysektomierten Albinoratten ein geringeres Wachstum des transplantierten Mamma-Karzinoms beobachtet, und Lacassagne-Nyka haben kürzlich mitgeteilt, dass Teer-Krebse sich auf hypophysenlosen Kaninchen nicht entwickeln, dass sich Benzopyrin-Epitheliome auf Kaninchen mit Radon geschädigter Hypophyse zurückentwickeln und Shope-Papillome auf Kaninchen mit zerstörter Hypophyse nach 2 Monaten wieder völlig verschwinden, dass also «Kaninchen mit Hypophysen-Insuffizienz für Tumor-Entwicklung ein ungünstiges Terrain sind».

Je mehr Zeit seit der Hypophysektomie vergangen ist, desto kürzer die Lebensdauer des Impftumors, der nur bis zu Kirschengrösse wächst und sich dann wieder vollständig zurückbildet.

Verabreicht man jedoch Evans Wachstums-Hormon, so werden diese regressiven Veränderungen wieder paralysiert und der Tumor wächst weiter.

Wir können die Krebsentartung von Hautpapillomen beim Kaninchen dadurch beschleunigen, dass wir nach der Bepinselung mit Teer noch Virus von infektiösen Papillomen einspritzen. Bei hypophysenlosen Tieren jedoch gelingt uns eine solche Beschleunigung nicht.

K e i m d r ü s e n u n d K r e b s:

Nach Lacassagne bewirkt eine kraftvolle Sekretion von Follikel-Hormon eine Vermehrung der chromophoben Zellen des Hypo-

physen-Vorderlappens und gleichzeitig eine Verminderung zuerst der basophilen, dann auch der eosinophilen Zellen.

Aber auch das Erlöschen der innersekretorischen Keimdrüsen-Tätigkeit hat gewaltige morphologische Veränderungen der Hypophysen-Struktur zur Folge und führt umgekehrt zu verstärkter Hypophysen-Prolan-Sekretion, die für den Organismus bei chronischem Reiz gefährlich werden kann.

Physiologische Mengen von Keimdrüsen-Substanz oder -Extrakt hemmen Krebswachstum:

Elsner meldet, dass Hoden-Sekret das Angehen von malignen Tumoren hemmt.

Werden die Eierstöcke von Weibchen, die Rassen von grosser Krebs-Häufigkeit angehören, auf kastrierte männliche Mäuse derselben Rassen überpflanzt, so kommt es nicht (Cori) oder nur selten (Murray) zur Krebs-Entwicklung. Es kann also das Krebs-Agens nicht von den Ovarien ausgehen. Daher gelang es Cori nicht, bei frühkastrierten Mäuseweibchen einer krebsreichen Rasse durch Follikel-Hormon-Injektionen Krebs zu erzeugen.

Starke oder häufige Keimdrüsen-Hormon-Injektionen fördern Krebswachstum:

Das Bild ändert sich deshalb, weil unphysiologisch hohe Mengen die eigenen Keimdrüsen in ihrer Sekretions-Arbeit stören und so den Organismus seiner besten Abwehr-Kräfte berauben.

Während Follikel-Hormon in den von ihm beeinflussten Organen sehr rasch physiologisches Wachstum hervorruft, tritt eine krebsartige Umbildung erst nach verhältnismässig langer Vorbereitungs-Zeit ein, was auch darauf hinweist, dass das Follikel-Hormon keine direkte karzinomatöse Wirkung hat, sondern erst nach Schädigung der eigenen Keimdrüsen (Inaktivitäts-Atrophie nach längerer Hormon-Zufuhr) den Organismus der Krebs-Entwicklung preisgibt.

Wenn Keimdrüsen-Hormon direkt Krebs erzeugen würde, so sollte sich dieser schon nach kurzdauernder Injektions-Behandlung in ca. 14 Tagen entwickeln, d. h. solange die eigenen Keimdrüsen noch voll arbeiten. Zur Krebs-Entartung kommt es aber erst sehr spät nach langer Vorbereitungs-Zeit oder besser gesagt, nach allmäliger Aussergefechtsetzung und Vernichtung der eigenen Keimdrüsen und nach kompensatorischer Vermehrung der Prolifera-

tion anregenden Hypophysen-Hormone, denn gleichzeitig mit der Atrophie der Keimdrüsen nimmt der Hypophysen-Vorderlappen an Grösse zu.

Werden grosse Follikel-Hormon-Dosen frühzeitig und lange genug zugeführt, sodass die eigenen Keimdrüsen irreparabel geschädigt werden, so entstehen Adeno-Karzinome der Brustdrüsen nicht nur bei Krebs empfindlichen Stämmen, sondern auch Sarkome und Epitheliome bei Krebs freien und resistenten Stämmen (Lacassagne).

Lacassagne gelang es 1932 durch intensive Behandlung mit Follikulin-Benzoat — also durch Erschöpfung oder direkte Schädigung der Keimdrüsen - Hormon - Sekretion und sekundäre Prolan A-Ausschüttung — bei männlichen Mäusen Brust- wie auch Prostata-Krebs zu erzeugen und bei weiblichen Mäusen, die gewaltige Mamma-Tumoren entwickelten, waren der Oestrus-Zyklus verschwunden und die Eierstöcke atrophisch.

Wird während langer Zeit weiblichen Affen Follikel-Hormon (Theelin) eingespritzt, so tritt atypisches krebsartiges Wachstum des Epithels der Cervix uteri auf.

Mangel an Keimdrüsen-Hormon fördert maligne Wucherung:

Interessant ist hier eine Mitteilung von Lauterborn, dass bei Rehböcken mit Hoden-Atrophie sich sogenannte «Perückengeweihe» bilden. An Stelle des normalen Geweihes treten unförmige, anscheinend hemmungslos wachsende, schwammige Knochenwucherungen, die Ähnlichkeit mit Krebswucherungen haben.

Kastration und Krebs:

Auch bei Kastration finden wir Hypophysen-Prolan A vermehrt. Die basophilen Zellen erschöpfen sich jedoch meist bevor es zur Krebs-Wirkung kommen kann und im Hypophysen-Vorderlappen bilden sich Kastrations-Zellen, die eine Krebs-Bildung mehr hemmen als fördern.

Schon 1889 beobachteten Beatson und Schinziger, dass bei Frauen nach Kastration eine Rückbildung von Mamma-Karzinomen eintritt.

1916 meldet Loeb, dass sich bei erblich mit Mamma-Karzinomen belasteten weissen Mäusen nach Kastration keine Tumoren bildeten und

1924 berichtet Kyrle, dass durch Kastration ein Angehen des Teer-Krebses bei der Maus verhindert wird.

1928 konnte Murray bei einem Mäusestamm, welcher bei Weibchen bis zu 80 % Spontan-Tumoren der Brust zeigte, nach Kastration die Tumorenbildung auf 17 % herunterdrücken.

Früh kastrierte Tiere haben reichlich eosinophile, dafür wenig basophile Zellen, sezernieren folglich wenig Prolan A (Mitosin), während das Wachstums-Hormon sich bei ihnen noch unbehindert in Längenwachstum auswirken kann. Wohl ist bei ihnen die Korrelation der endokrinen Drüsen gestört, jedoch nicht in einem Verhältnis, das die Karzinom-Entstehung fördert. So geht bekanntlich der Krebs bei ihnen schwer an, nur in 34 % der Fälle (Baatz).

Je früher die Kastration, desto seltener bösartige Neubildungen:

Entfernt man die Eierstöcke von 3—4 Monate alten Mäusen, die Rassen mit grosser Krebshäufigkeit angehören, so fällt die Zahl der Krebs-Erkrankungen fast auf null. Wird die Kastration schon bei 2 Monate alten Tieren ausgeführt, so tritt überhaupt kein Krebs auf (Cori).

Wird dagegen die Kastration erst ausgeführt, wenn der Tumor schon im Wachstum ist, so führt der Eingriff umgekehrt zu einer starken Wachstums-Anregung (Baatz), weil er nun den Organismus seiner Keimdrüsen-Hormone beraubt, die Wachstum in Schranken halten.

Der Zeitpunkt der Kastration ist also von grösster Wichtigkeit. Früh-Kastration führt zu verstärktem Längenwachstum, während

Spät-Kastration vorübergehend zu einer endokrinen Gleichgewichtsstörung führt, die das Wachstum eines schon bestehenden Krebses begünstigt.

Eine Hypophyse mit Kastrations-Zellen kann keine Krebsbildung mehr begünstigen.

Führt man jedoch nach Kastration einer Maus relativ kleine Mengen von Keimdrüsen-Hormon (3- bis 4mal je 50 M.E in 5tägigem Abstand) zu, gerade genügend, um die Bildung der Kastrations-Zellen zu verhindern, so erleichtert man dadurch eine Prolan A-Ausschüttung und es kommt in 80 % (Baatz) zu einem kur-

venmässig genau registrierten verstärkten Wachstum der Tumoren.

Wie ein Schulbeispiel wirken die Tierversuche von Heiman:

Injizierte Heiman weissen Ratten nur Keimdrüsen-Hormon (Theelin), so konnten sich transplantierte Tumoren nicht entwickeln, denn normale Dosen von Keimdrüsen - Hormon verhindern Krebs-Bildung.

Mischte er jedoch den Injektionen Hypophysen-Prolan (Antuitrin S. oder G.) zu, so entwickelten sich 50 % der Tumoren.

Kastrierte er die Tiere und gab dann die gleichen Injektionen (Antuitrin S. oder G. + Theelin), so gingen die transplantierten Tumoren in 100 % an, während Antuitrin allein nicht dieselbe Wirkung hatte.

Frank untersuchte 2 Fälle von Nebennieren-Karzinom mit Lebermetastasen hormonal. Die Befunde sind sehr lehrreich:

Die Blut-Analysen ergaben normale Werte, da das Blut die Hormone nicht speichert. Im Urin war kein Prolan nachweisbar, dagegen wurden ca. 16,000 M. E. östrogener Substanz pro Tag ausgeschieden.

Klinisch lag das typische Syndrom eines basophilen Adenoms Cushing vor. Die Eierstöcke waren atrophisch und ohne Gelbdrüsen.

Der Organismus hatte also bis zur völligen Erschöpfung seiner Keimdrüsen versucht, eine Übersekretion des basophilen Adenoms, speziell an Prolan A (Mitosin), durch forcierte Follikel-Hormon-Abgabe abzubremsen und so gegen die Karzinom-Entwicklung anzukämpfen.

Deshalb wuchern maligne Tumoren, die von den Keimdrüsen ausgehen so hemmungslos, weil die erkrankten Keimdrüsen nicht in der Lage sind, den Organismus zu verteidigen. So fand Zondek speziell in den malignen Keimdrüsen-Tumoren die Hypophysen-Hormone hochgradig vermehrt.

Experimentell lässt sich Krebs auch durch eine Reihe von Substanzen auslösen, die dem Follikel-Hormon chemisch ähnlich sind und in normalen Konzentrationen auch Oestrus hervorrufen können (Cook, Doods, Hewett 1933), wenn sie in Dosen gegeben werden, welche die Versuchstiere durch Schädigung ihrer eigenen Keimdrüsen-Hormon-Sekretion ihrer Abwehr berauben.

Auch der Urin-Extrakt trächtiger Stuten ist cancerogen, da er reichlich Follikulin enthält, das häufig injiziert, störend auf die Keimdrüsen-Sekretion einwirkt.

Wir sollten daher in erster Linie solche cancerogene Stoffe wie Teer, Benzopyren usw. auf ihre toxische Wirkung auf die Keimdrüsen und eventuelle Reizwirkung auf die Hypophyse hin untersuchen.

Was endlich die erbliche Prädisposition des Organismus zur Krebsbildung anbelangt, so kann eine Krebs fördernde oder hemmende endokrine Formel auch ererbt sein.

Verschiedene Autoren haben den Hormon-Gehalt der Tumoren selbst untersucht. Während sie in den Geweben gutartiger Gewächse nie Prolan (weder A noch B) vorfanden, enthielten maligne Hoden-Tumoren, granulosa-Zelltumoren und Chorion-Epitheliome: Prolan A, Prolan B und Wachstums-Hormon, wie auch je nach dem Grad der Körperverteidigung wechselnde Mengen von Keimdrüsen-Hormon (speziell östrogenem Hormon).

Quantitative Hypophysen-Prolan A-Ausscheidung im Urin bei bösartigen Neubildungen.

Da das Blut Prolan A nicht speichert, so geht es im Urin ab, wo wir hohe charakteristische Werte bei gewissen Neubildungen finden, was diagnostisch von grosser Wichtigkeit ist.

Der gesunde Mann scheidet durchschnittlich nur:
10 M. E. Prolan A pro Liter Urin aus.

Bei kranken Männern werden nur selten Werte von:
111 M. E. Prolan A pro Liter Urin übersteigen, so
bei Männern mit Seminomen (nach Ferguson):
400—2000 M. E. Prolan A*),
bei embryonalem Karzinom (nach Ferguson):
10,000—40,000 M. E. Prolan A.

Die gesunde Frau im geschlechtsreifen Alter scheidet:
20 M. E. Prolan A pro Liter Urin aus,

eine Frau mit Genital-Karzinom:
111—400 M. E. Prolan A.

*) Kein Prolan B.

Nicht bei allen malignen Tumoren ist die Prolan-Ausscheidung vermehrt, z. B. finden wir bei Disgerminom normale Werte, während wir umgekehrt bei gewissen benignen Hoden-Affektionen (Tuberkulose) die Prolan A-Ausscheidung leicht erhöht finden: 111 M. E. Prolan A pro Liter Urin.

Ein negativer Prolan-Befund ist daher kein Beweis für Benignität eines Tumors, je höher aber die Prolan-Werte steigen, desto begründeter ist der Verdacht auf maligne Entartung.

Nur Werte über 400 M. E. Prolan A oder 111 M. E. Prolan B pro Liter Urin sind von diagnostischer Bedeutung und wir dürfen nie vergessen, dass auch zur Zeit der Menopause und nachher bei der Frau Prolan A vermehrt im Urin ausgeschieden wird.

Der Harn von Tumorkranken enthält neben dem Prolan auch stets den synergistischen Faktor (siehe Prolan C).

Ein starkes Ansteigen der Prolan-Ausschüttung weist auf Metastasenbildung hin, während ein plötzliches Aufhören der Prolan-Sekretion ein bedrohliches Zeichen ist und eine Erschöpfung der Kräfte des Organismus anzeigt (Borst, Doederlein, Gostimirovic).

Moribunde produzieren kein Hypophysen-Prolan A mehr.

Dass Krebs auch bei Jugendlichen vorkommen kann zeigt uns, dass weniger das Alter der Zellen als die endokrinen Einflüsse eine Krebsgeschwulst entstehen lassen.

Bei jugendlichen Organismen ist nicht nur der Wachstumtrieb gesteigert und die Regenerations-Fähigkeit grösser, auch die reaktiven Zellwucherungen sind hemmungsloser und somit gefährlicher.

Die weitaus meisten bösartigen Neubildungen entwickeln sich jedoch im Verlauf der Involutions-Periode und sind wahrscheinlich in ihrer Entwicklung durch die grossen hormonalen Verschiebungen dieses Zeitabschnittes begünstigt, sind also als eine Art Alterskrebse aufzufassen.

Von dem Gedanken beherrscht, dass chronische Reize nur auf einem Organismus mit gestörtem endokrinem Gleichgewicht überstarke Zellreaktionen auslösen, die zu bösartigen Neubildungen führen, und dass sich voraussichtlich diese Störungen im endokrinen Zentralorgan der Hypophyse zeichnen, habe ich mich 1934 in einem Schreiben an die anatomisch-pathologischen Institute des Kontinents gewandt mit der Bitte, systematisch bei an Krebs verstorbenen Patienten den Hypophysen-Vorderlappen zu unter-

suchen, speziell seine Wachstums-Hormon und Prolan spendenden Zellen.

Ich erhielt nur sehr wenig Antworten und sandte daher 1936 einen zweiten Brief. Für die Mitteilungen möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aussprechen. Sie haben mich in meiner Idee bestärkt, dass ein chronischer Reiz nur dann zu Krebs führt, wenn der hormonale Schutz der Keimdrüsen versagt und dadurch die Hypophysen-Prolane (Mitosine) und Wachstums-Hormone zur Vorherrschaft gelangen.

Es gilt also, durch Stärkung der geschwächten Keimdrüsen-Sekretion und wenn nötig durch Ersatz der Keimdrüsen, die Hypophyse mit ihren beiden Proliferations-Hormonen nicht zur Übermacht kommen zu lassen, eventuell nach Entfernung des Tumors ihre hormonale Vorherrschaft zu brechen.

Behandlung.

Wenn das Versagen hormonaler Schutzvorrichtungen in der Entstehung des Krebses wirklich eine wesentliche Rolle spielt, so gilt es nicht nur

1. chronische Reize ausschalten,
2. totale Abtragung oder Zerstörung (Cauterisation, Radiotherapie, Radiumtherapie) des Krebs-Herdes, sondern auch
3. Stärkung der Keimdrüsen-Hormon-Sekretion, um eine vermehrte Abgabe von Hypophysen-Hormon A (Mitosin) und Wachstums-Hormon abzubremsen.
4. Als Nachbehandlung eine allgemeine Kräftigung des Organismus.

Jedenfalls darf man nicht bei einer noch so erfolgreichen Operation oder Radium-Therapie stehen bleiben, wenn man einer Entwicklung von Rezidiven und Metastasen entgegen arbeiten will.

Wie können wir die Keimdrüsen-Hormon-Sekretion stärken?

Medizinische Endokrino-Therapie:

Zufuhr von Keimdrüsen-Hormonen ist, wie wir gesehen haben, kein Stimulans für die Keimdrüsen selbst, sondern schwächt dieselben mit der Zeit und setzt sie ausser Funktion (Inaktivitäts-Atrophie).

Auch ist nach Gostimirovic die Zufuhr von männlichem Sexual-Hormon nicht im Stande, die Prolan-Hypersekretion der Hypophyse zu hemmen.

Eine Behandlung mit Hypophysen-Prolan, das schon ohnehin vermehrt im Körper kreist, könnte nur in grossen, die Hypophyse selbst schädigenden Dosen in Frage kommen.

Deshalb wandte ich mich der

Chirurgischen Endokrino-Therapie zu:

und versuchte durch Steinach II-Ligatur oder Keimdrüsen-Transplantation d.h. durch eine Verjüngung des Organismus den Alters-Krebs günstig zu beeinflussen, wissen wir doch durch Schleid, dass nach Steinach II-Ligatur und durch Fichera und Zacherl, dass nach Keimdrüsen-Transplantation die gewaltigen morphologischen Veränderungen der Hypophysen-Vorderlappen-Struktur wieder verschwinden.

Gelingt es uns nach einer rechtzeitig ausgeführten Verjüngungs-Operation durch Bereicherung des Organismus an Keimdrüsen-Hormon das hormonale Gleichgewicht zwischen Hypophyse und Keimdrüse zu erhalten, sodass weder Hypophysen-Prolan A noch Wachstums-Hormon in der Krebs gefährdeten Übergangszeit zur Vorherrschaft gelangen kann, so bildet dies m. E. den stärksten Schutz gegen maligne Tumor-Bildung und ist zur Zeit unsere beste Waffe.

Bei über 1500 älteren Patienten, Männern und Frauen, die sich in den letzten 12 Jahren bei mir solchen kleinen Eingriffen unterzogen haben, ist es mir aufgefallen, dass rechtzeitig verjüngte Organismen bisher vor Krebs bewahrt blieben.*)

Was den Fall Äbischer, Gotthelf, Rue Aimé Steinlen, Vevey anbetrifft, so habe ich 1930 den Patienten am Chirurgen-Kongress in Montreux vorgestellt. Prostata-Karzinom-Rezidiv, inoperabel. Am 19. IX. 1927 Steinach II-Ligatur im Spital von Vevey. Der Tumor bildete sich langsam zurück und Patient nahm seine Arbeit als Gärtner wieder auf. Sechs Jahre später ist er in seinem 76. Lebensjahr an einem Schlaganfall gestorben.

Die histologische Untersuchung der Prostata im pathologischen Institut der Universität Lausanne ergab wiederum Karzinom der Prostata. Der Krebs-Tumor, der sich nach der Steinach'schen Verjüngungs-Operation zurückgebildet hatte, blieb also bis ans Lebensende des Patienten ohne zu wuchern. Es kam also nicht zur

---

*) Ich habe schon in meiner 1933 verfassten Schrift «Krebs und endokrine Drüsen», die später in «Theorie und Praxis in der Medizin» (3. Jahrgang N. 11 B) erschien, auf diese Tatsache hingewiesen.

Heilung, wohl aber zur Wachstum-Hemmung mit starker Rückbildung des Tumors, der keine Metastasen bildete.

Was den 3. Punkt der Behandlung: die allgemeine Kräftigung des Organismus anbelangt, so können wir, ohne Wunder zu tun, die vitalen Kräfte ganz bedeutend heben.

Was hilft dem Patienten eine glänzend gelungene Operation oder Radio-Therapie, wenn er sich nachher andauernd schwach und heruntergekommen fühlt?

Da Fichera*), Henschen u. a. die Ursache bösartiger Gewächsbildung in einer mangelhaften Tätigkeit des lymphopoietischen Systems vermuten, so habe ich auch versucht, durch Transplantation von Milz**) und von Thymus***) inoperable Karzinome günstig zu beeinflussen. Resultate: Vorübergehende Besserung, aber keine Heilung.

Auch Epiphysen-Transplantationen, also Stärkung unserer endokrinen Bremse, führten zu keinen besseren Resultaten.

Nach Fedor und Künos hemmt eine Kombination von Milz, Keimdrüsen, Hirnsubstanz****), Rückenmark, Nebenschilddrüse, Leber und Inselzellen das Krebswachstum. Gleichzeitig soll sie das Zuckerassimilations-Vermögen des Organismus steigern, die glykolysierende Funktion der Krebszellen dämpfen, den Cholesterin-Gehalt des Blutes herabsetzen und den Lipoïd-Gehalt erhöhen. Ferner soll sie die Sauerstoffversorgung der Zellen erleichtern, den Wassergehalt ungünstig beeinflussen, das Säure-Basen-Gleichgewicht in die sauere Richtung verschieben, den Kalium-Gehalt des Blutes herabsetzen, den Kalzium-Gehalt erhöhen und das vegetative Nervensystem in vagotonischer Richtung einstellen.

Ich habe daher bei inoperablen Krebs-Kranken auch von diesen Geweben überpflanzt. Sie haben vorübergehend geholfen, die Patienten jedoch nicht gerettet.

Daher setze ich diese Therapie erst an 3. Stelle.

D i ä t :

Das Lecithin des Eies soll auf Tumoren wachstumshemmend wirken.

---

*) Das von Fichera empfohlene Präparat enthält Milz, Lymphdrüsen, Thymus und Knochenmark.

**) Braunstein meldet, dass er bei Tieren mit Splendothelan per os eine nennenswerte Verlängerung des Lebens erzielt habe.

***) 1916 haben Kaminer und Morgenstern angegeben, dass die Thymus-Drüse von allen menschlichen Organen am stärksten zytolytisch wirkt und im Tierversuch eine Metastasen-Bildung völlig verhindern soll.

****) Nach Nicolajewa und Pelczar hat Cephalin eine günstige, leider vorübergehende Wirkung.

Nach Freund und Kaminer haben Krebskranke eine anormale Verdauung, die mit Medikamenten und Diät normalisiert werden kann. 70 % der Krebskranken leiden an chronischer Kolitis oder Hepatitis (Nabias).

Zur Darmdesinfektion empfiehlt Delbet die Delbiase und Nabias 2mal täglich Bouillon-Kulturen von normaler Darmflora (wie z. B. «Tapo», zwischen den Mahlzeiten zu nehmen, andere geben saure Milch (Joghurt).

Ferner reichlich fettfreies Eiweiss und Öl (Freund und Kaminer) bei Ausschluss von animalen Fetten und wenig Milch.

Da Loeb bei ovariektomierten Mäusen einen verminderten Prozentsatz an spontanen Mamma-Tumoren sah, Kastration also Tumorentwicklung hemmt, so habe ich auch bei inoperablen Fällen versucht, die Kastrations-Zellen der Hypophyse (Transplantation von Hypophysen kastrierter Tiere) in den Kampf gegen Krebs einzusetzen. Über die Resultate werde ich eventuell später berichten.

Interessant wäre auch zu versuchen, ob Makrophagen, die wir bei Altersveränderungen vermehrt vorfinden, auf Kulturen gegen Krebs dressiert, zur Vertilgung von Krebsgewebe verwendbar wären.

Chorion-Plazentar-Prolan A + B und Krebs siehe Seite 171
Rote Blutkörperchen und Krebs siehe Seite 176
Koagulationsförderndes Hypophysen-Hormon
und Krebs siehe Seite 179

### Mangel an Hypophysen-Prolan A

bewirkt:

Beim Mann:

Degeneration des Keimepithels mit Schwund der Zellkerne (Berblinger). Besonders die Sertoli-Zellen leiden, deren innere Sekretion Zellerneuerung (also eigenes Leben), und deren äussere Sekretion Spermatozoen-Bildung (also neues Leben) spendet.

Wir haben folglich als Krankheitsbild:

frühzeitiges Altern und
Aspermatogenese.

Bei der Frau:

Mangelhafte Reifung der Follikel-Zellen des Eierstocks, die nicht zu Graaf'schen Follikeln auswachsen, also

kleinzystische Degeneration der Ovarien wie Tierversuche bewiesen haben. Sie zeigt sich schon meist zur Zeit der Pubertät dadurch, dass die monatlichen Regeln nicht eintreten. Die primäre Amenorrhoe ist meist hypophysär bedingt. Die mangelhaft entwickelten Follikel spenden wenig Hormon, so kann sich die Muskulatur und Schleimhaut der Gebärmutter nicht entwickeln und diese behält ihre kindliche Form. Auch der Cervix ist klein, derb und bindegewebig und Scheide, Schamlippen und Brustdrüsen sind mangelhaft ausgebildet. Im Blut und Urin finden wir weder Hypophysen-Prolan A noch Follikel-Hormon.

## Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Die richtige kausale Behandlung ist Zufuhr von Hypophysen-Prolan A. Wir gewinnen es als

sauren Auszug aus dem Hypophysen-Vorderlappen geschlechtsreifer Tiere oder als

Extrakt aus dem Urin von Frauen im Übergangs-Alter, sowie von frisch Kastrierten oder von

Krebs-Kranken, ferner als

Blut-Serum schwangerer Stuten.

Da die Hypophysen-Prolane A wie B sehr empfindlich gegen Säuren, Basen, oxydierende Substanzen und Intestinal-Fermente sind, sollen sie nicht durch den Mund gegeben werden, und da sie Stoffe von eiweissartiger Natur sind, können sie bei intravenöser Injektion toxisch wirken.

Ganz reines Hypophysen-Prolan A wirkt schwach, wird jedoch ein kleiner Zusatz von Hypophysen-Prolan B beigemengt, so hat diese Mischung im Tierversuch eine viel stärkere Wirkung.

So wurde bei Tieren mit einem Hormon A, dem 5—6 % Hormon B beigemischt waren, eine gewaltige Follikel-Reifung ausgelöst. Die Eierstöcke waren reich an Follikel-Zysten, 4—14mal schwerer als die der Kontrolltiere und enthielten keine Gelbkörper.

Bei Verwendung von Hypophysen-Prolanen müssen wir stets den biologischen Vorgängen der Natur Rechnung tragen: Sie dürfen nicht vor der Pubertät verabreicht werden, um die Sekretion der eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen (Wachstums-Hormon und Fettstoffwechsel-Hormon) nicht zu gefährden, es sei

denn, dass man Riesenwuchs oder hypophysäre Magersucht bekämpfen will.

Schulze versuchte Hypophysen-Prolan A zur Aufzucht Frühgeborener.

Durch Zufuhr von Hypophysen-Prolan A können wir experimentell eine Pubertas praecox erzielen, somit werden wir es zur Entwicklung sexuell zurückgebliebener Patienten (genitaler Infantilismus) verwenden.

Da primäre Amenorrhoe vielfach durch Mangel an Prolan A bedingt ist, so kommt es auch hier in Frage.

Bei Frauen mit gestörtem Regel-Zyklus wird Hypophysen-Prolan A am 5. Tag nach berechnetem Beginn der Regelblutung zur Auslösung der Follikel-Hormon-Phase verabfolgt.

Hertz und Hisaw haben an weiblichen Kaninchen gezeigt, dass tägliche Injektionen von Prolan A nur während 5 Tagen die Eierstöcke dieser Tiere entwickeln, wird die Behandlung dann nicht eingestellt, so bilden sich die weiblichen Keimdrüsen wieder zurück.

Die Hormon-Analysen des Blutes und des Harns geschlechtsreifer Frauen haben nach Frank und Goldberger 1931 gezeigt, dass die Sekretion von Hypophysen-Prolanen wie die von Keimdrüsen-Hormonen einer zyklischen Fluktuation unterliegt. Es soll sich daher die Behandlung derselben anpassen.

Bei der Dosierung müssen wir vorsichtig sein, denn Lepine hat an Ratten nachgewiesen, dass starke Dosen bei männlichen Tieren die Geschlechtsfunktion und bei weiblichen Tieren die Befruchtungsfähigkeit zerstören.

Nach mehrwöchentlicher Zufuhr von Prolan A aus Blut von trächtigen Stuten wurde in dem vergrösserten Hypophysen-Vorderlappen von Rattenweibchen ein Verschwinden der basophilen und eine Zunahme der eosinophilen und chromophoben Zellen festgestellt.

Bengtson und Cantilo empfahlen 1931 Prolan bei männlicher Kahlköpfigkeit: 3×100 R. E. intramuskulär pro Woche während 6—8 Monaten.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Seit 12 Jahren transplantiere ich Hypophysen-Vorderlappen und habe bei primärer Amenorrhoe sehr schöne Resultate zu verzeichnen.

Am 13. VIII. 1935 pflanzte ich einer jungen Tochter mit primärer Amenorrhoe, deren Psyche unter diesem Zustand schwer gelitten hatte, Tier-Hypophysen ein. Die Regeln stellten sich ein und auch die seelische Belastung wurde damit behoben. (Beobachtungs-Zeit: $3^1/_2$ Jahre.)

Es sei daran erinnert, dass der Hypophysen-Vorderlappen junger Tiere kein Prolan A, die Hypophyse ausgewachsener Tiere dagegen hauptsächlich Prolan A abgibt. Am stärksten wirken Hypophysen frisch kastrierter Tiere, da sie reichlich basophile Zellen*) enthalten, während Hypophysen trächtiger Tiere durch Bildung von Schwangerschafts-Zellen mit jedem Monat wirkungsloser werden.

Der Hypophysen-Vorderlappen des Ochsen soll Hypophysen-Prolan und Schilddrüsen anregendes Hypophysen-Hormon in gleichen Mengen enthalten, während angeblich der Vorderlappen des Schafes prozentual meist mehr Hypophysen-Prolane enthält.

## 7. Keimdrüsen anregendes Hypophysen-Hormon B: (Hypophysen-Prolan B)

«Atresin».

Alkalisches Extrakt des Hypophysen-Vorderlappens.

**Tierversuche.**

Wirkung auf infantile Männchen: Absteigen der Hoden in den Hodensack.

Engle gelang es 1932, bei jugendlichen Affen durch gleichzeitige Injektionen hoher Dosen von Hypophysen-Prolanen und Chorion-Plazentar-Prolanen den Abstieg des Hodens aus der Bauchhöhle in den Hodensack zu erzwingen.

Seine Resultate wurden von Lombard und Rubinstein an jungen Ratten bestätigt.

Wirkung auf infantile Weibchen: Hypertrophie der innern Thekalschicht.

Guyénot spritzte einem erst 8 Tage alten weiblichen Meerschweinchen Prolan B eines Schafes ein und beobachtete am

*) Kastrations-Zellen und eine Vermehrung der eosinophilen Zellen treten erst später auf.

Eierstock eine hochgradige Hypertrophie der inneren Thekal-Schicht der tertiären Follikel, so dass die Zellen gross, polyedrisch, eosinophil wurden und zahlreiche Mitosen aufwiesen, während die Granulosa-Schicht und der Ovozyt dieser Follikel degenerierten. Das Stroma war reich an hypertrophischen interstitiellen Bindegewebs-Zellen, die gruppenweise in Haufen oder Strängen eingelagert waren.

Die Gebärmutter war nur leicht vergrössert.

Die Scheide reagierte nicht auf Hypophysen-Prolan B, behielt bei jugendlichen Weibchen ihren infantilen Charakter und öffnete sich nicht.

Wirkung auf geschlechtsreife Männchen: Vermehrung der Leydig-Zellen des Hodens.

Die Hoden werden grösser durch Vermehrung ihrer interstitiellen*) Zellen (Evans) und das so mobilisierte Leydig-Hormon bewirkt, dass
die Samenblasen sich entwickeln,
die Prostata sich vergrössert, und
der Penis wächst.

Wirkung auf das geschlechtsreife Weibchen: Gelbdrüsen-Bildung am Eierstock und Vermännlichung.

Gelbdrüsen-Bildung:

Steinach und Kun wiesen 1931 darauf hin, dass Hypophysen-Prolan B-Einspritzungen die Eierstöcke in Gelbdrüsen umwandelt. Die Bildung zahlreicher Gelbkörper wurde u. a. auch von Evans und Long bestätigt.

Aron beobachtete nach Hypophysen-Prolan B-Zufuhr eine Hypertrophie der inneren thekalen Schicht des Graaf'schen Follikels und des interstitiellen Gewebes, die bis zu massiver Athresie des ganzen Organs führen kann.

Die Eierstöcke vergrösserten sich, wurden hyperämisch und bildeten Gelbdrüsen und das so mobilisierte Gelbdrüsen-Hormon bewirkte in
der Gebärmutter eine prägravide Umwandlung der Schleimhaut und in
der Scheide ein Schleimhaut-Epithel wie bei Gravidität.

---

*) Während Prolan A nach B. Zondek weder in kleinen noch in grossen Dosen auf das interstitielle Gewebe wirkt.

Unterzog Guyénot erwachsene weibliche Meerschweinchen einer längeren Behandlung mit Prolan B eines Ochsen, so reagierten sie genau wie die unreifen mit einer vollständigen Luteinisation ihrer Eierstöcke. Die Follikel verwandelten sich alle in falsche Gelbkörper bei gleichzeitiger Abmagerung und Vermännlichung der Tiere.

Um den Eierstock frei von anderen Einflüssen beobachten zu können, implantierte ihn Guyénot einem männlichen Meerschweinchen. 1½ Monate nach der Implantation spritzte er dem Versuchstier während 17 Tagen Hypophysen-Prolan B ein und konnte im Eierstock zwei grosse, wahre Gelbkörper konstatieren.

Vermännlichung:

Kun und Steinach haben 1931 mitgeteilt, dass Hypophysen-Prolan B-Einspritzungen eine Vermännlichung der Weibchen bewirkt, was 1932 von Guyénot, Ponse und Wietrzykowska am weiblichen Meerschweinchen eingehend studiert wurde.

Die Corpora cavernosa der Klitoris wurden gross, vorspringend und penisartig.

Wird Hypophysen-Prolan B aus dem Urin einer schwangeren Frau gewonnen, so wirkt dieses Präparat, wenn es frei von Follikulin ist, noch intensiver und schneller vermännlichend, jedoch nur bei normalen Weibchen, bei kastrierten dagegen bleibt die Klitoris klein, es sei denn, dass man ihnen gleichzeitig wieder einen Eierstock einpflanzt. Hier ist somit eine Mitarbeit des Eierstocks (der ja nach Berger und Kohn auch männliche hormonale Zellen enthält) für die Vermännlichung notwendig (Guyénot). Auch der Instinkt wird männlich.

Gleichzeitig vergrössern sich die Brustdrüsen normaler wie kastrierter Weibchen, die Brustwarzen werden länger und pigmentieren sich*). Die Milchsekretion wird reichlich**).

Wirkung auf das kastrierte Tier: Keine.

Da Prolan B seinen Angriffspunkt an den Keimdrüsen hat, kann es bei kastrierten Tieren keine Wirkung auslösen.

Parkes und Fee haben bewiesen, dass der Reiz zur Gelbdrüsen-Bildung vom Hypophysen-Vorderlappen ausgeht.

Athias, Lipschütz, Moore, Sand, Voss transplantierten Eierstöcke auf kastrierte wie auf normale männliche und weibliche

*) Vielleicht eine Wirkung des Pigment-Hormons der Hypophyse.

**) Vielleicht eine Wirkung des Milchdrüsen anregenden Hypophysen-Hormons bei nicht ganz gereinigten Präparaten.

Tiere. Eierstöcke, die Männchen eingepflanzt wurden, bildeten keine Gelbkörper, wohl aber diejenigen, die Weibchen implantiert waren.

### Beim Menschen

bewirkt Hypophysen-Prolan B:

Beim M a n n :

Eine Vergrösserung der Hoden durch Hyperplasie der interstitiellen Leydig-Zellen und eine Verstärkung ihrer Hormon-Sekretion, während Keimepithel und Spermatogenese nicht verändert werden.

Durch Vermehrung der Leydig-Zellen-Sekretion bewirkt das Hypophysen-Prolan B indirekt eine Vergrösserung der sekundären Geschlechtsorgane wie Prostata, Samenblasen, Glandulae ampullares (Cowperschen Drüsen).

Bei der F r a u :

Im jugendlichen Alter

haben Hypophysen-Prolan B-Einspritzungen keinen Einfluss auf den Eierstock, da sie nur auf reifende Follikel wirken. Hormon B wird auch normalerweise vor der Pubertät von der Hypophyse nicht sezerniert, während Hormon A schon früher nachweisbar ist (Wirz).

Bei der geschlechtsreifen Frau

bewirkt Hypophysen-Prolan B-Zufuhr nur eine leichte Vergrösserung des Eierstocks (bis auf ca. 150 %).

Ohne Vorbehandlung mit Hypophysen-Prolan A werden zahlreiche junge Follikel in «falsche» atretische Gelbkörper umgewandelt, die das Ei im Innern gefangenhalten und den Ovozyt degenerieren lassen.

Nach Vorbehandlung mit Hypophysen-Prolan A werden die jungen Follikel reif, platzen und wandeln sich in schöne «wahre» Gelbkörper (Gelbdrüsen) um.

Die verschiedene Entwicklung hängt folglich nur vom Reifezustand der Follikel ab.

In beiden Fällen beobachten wir eine Degeneration der Granulosa bei gleichzeitiger gewaltiger Hyperplasie der Zellen der inneren Thekal-Schicht, die das Lumen der Follikel allmählich ausfüllen und so die Gelbdrüse bilden.

Die Gelbkörper werden von Bindegewebe mit ebenfalls hyperplastischen Zellen, die wie sekretorische Zellen erscheinen, durch-

wuchert, welches sich als «interstitielles Gewebe» in Strängen zwischen den Zellinseln massiert*).

Das Hypophysen-Prolan B beherrscht also die Lutein-Phase des Eierstocks.

Es hat ferner Wirkung auf die Gebärmutter-Muskulatur, deren Muskelzellen es leicht vergrössert und gut auflockert, sowie auf die Gebärmutter-Schleimhaut, die es dezidual umwandelt.

In den Brustdrüsen werden die Milchgänge verlängert.

### Überproduktion an Hypophysen-Prolan B.

Tierversuche.

Männchen:

Bei verstärkter Zufuhr von Prolan B entwickeln sich Hoden und Nebenhoden, und Samenblasen wie Prostata sind bis auf das 5fache vergrössert.

Im Hoden sehen wir starke Wucherung des interstitiellen Gewebes mit schwerer Schädigung der germinativen Zellen und Abstossung ganzer Partien des Samenepithels.

Geschickter, Hartmann und Levis haben mitgeteilt, dass es bei Affen zu Prostata-Hypertrophie von grossem Ausmass mit völligem Verschluss der Urethra kommen kann.

Weibchen:

Nach 2—4wöchiger Prolan B-Behandlung sind die Eierstöcke**) bis auf das 10fache vergrössert, mit massenhaften eng aneinander liegenden Gelbdrüsen besetzt und erscheinen geradezu als «monstruöse» Gebilde (B. Zondek).

Treiben wir die Luteinisierung zu weit, sodass alle Follikel in Gelbdrüsen umgewandelt werden, so verhindern wir jede Ei-Reifung (hormonale Sterilisierung). Es wird auch kein Follikel-Hormon mehr gebildet und der Brunst-Zyklus ist unterbrochen.

Eine gute Gelbdrüsen-Hormon-Sekretion bewirkt eine prägravide Umwandlung der Gebärmutter und Scheide. Wird dagegen zu reichlich Hypophysen-Prolan B zugeführt, so hört die Gelbdrüsen-Sekretion auf und die Gebärmutter atrophiert (Evans).

So können wir mit Injektionen von starken Dosen Prolan B einen bisher normalen Zyklus schlagartig abstoppen.

---

*) Nach Limon stammt das interstitielle Gewebe schon im embryonalen Leben aus der Theka atretischer Follikel.

**) Mitunter sind die Veränderungen nur an einem Eierstock, weil die Eierstöcke abwechselnd arbeiten.

Beim Menschen

bewirkt ein Überfluss an Hypophysen-Prolan B, wie wir dies bei gewissen basophilen Adenomen des Hypophysen-Vorderlappens sehen

Beim Mann:

indirekt durch vermehrte Leydig-Zellen-Sekretion des Hodens eine Hypertrophie der Prostata

und durch vermehrte weibliche Steinach F-Zellen-Sekretion im Hoden eine Hyperplasie der paraprostatischen Drüsen weiblichen Ursprungs (inklusive Uterus masculinus).

Bei der Frau:

eine übermässige Luteinisierung der Eierstöcke mit Bildung von Gelbdrüsen selbst in Follikeln ohne vorausgegangenen Follikelsprung mit eingeschlossenem Ei, was eine Amenorrhoe zur Folge hat.

Physiologischer Weise finden wir eine vermehrte Hormon B-Sekretion bei Gravidität, um die Reifung neuer Follikel zu verhindern

Pathologischer Weise bei Blasenmole, Chorionepitheliom oder dessen Metastasen. Es handelt sich jedoch um Chorion-Prolan B auf das wir später zurückkommen werden.

## Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Die Röntgen-Bestrahlung der Hypophyse ist nicht ohne Gefahr.

Eine Hypophysen-Hormon A-Zufuhr, sei es als saurer Auszug aus dem Hypophysen-Vorderlappen oder als Extrakt aus dem Urin frisch ovariektomierter oder klimakterischer Frauen, bremst eine überstarke Prolan B-Sekretion ab.

Wird dem Hypophysen-Hormon A ein kleiner Zusatz von Hormon B gegeben, so ist seine Wirkung stärker.

Beim Mann wurde zur Bekämpfung der Prostata-Hypertrophie mit Erfolg die Zufuhr von männlichen Keimdrüsen-Hormonen versucht:

Hombreol von Van Capellen und Laqueur,
Proviron von Steinach usw.

Längere Behandlungen bewirken jedoch eine Inaktivitäts-Atrophie der künstlich ausser Dienst gestellten eigenen männlichen Keimdrüsen-Zellen, so dass dann notgedrungen eine solche Behandlung zur Therapie auf Lebenszeit wird.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Beim Mann:

wurde zur Bekämpfung der Prostata-Hypertrophie die Steinach II-Ligatur (Ligatur zwischen Hoden und Nebenhodenkopf) von Niehans 1927 zum ersten Mal versucht und seither in vielen hundert Fällen mit Erfolg angewandt*),

ferner die Hoden-Transplantation von Romeis ausgeführt.

Bei der Frau:

ist eine Gelbdrüsen-Transplantation angezeigt.

Mangel an Hypophysen-Prolan B.

Ein Mangel an Prolan B bei der Mutter kann beim Kinde zu Hoden-Ektopie und zu Kryptorchismus führen.

Beim Mann:

beobachten wir bei Mangel an Prolan B eine ungenügende Funktion der Leydig-Zellen des Hodens und somit eine schlechte Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane: Penis, Samenblasen und Prostata (männlicher Anteil).

Zahlreiche auf sexuellem Gebiet infantil gebliebene Männer gehören in diese Kategorie.

Bei der Frau:

Stellt «keine gynäkologische Störung grössere Anforderungen an Wissen, Gründlichkeit und allgemeines Verständnis des Frauenarztes» als die endokrinen Gleichgewichts-Störungen der primären Dysmenorrhoe, sagt Novak.

---

*) Siehe meine Publikationen:
Schweiz. medizinische Wochenschrift vom Januar 1934.
Lancet (London), vom 8. Februar 1936.
Presse médicale (Paris), vom 1. Juli 1936.
Zeitung für Bahnärzte (Wiesbaden), vom Dezember 1936.
Medizinischer Verlag H. Huber, Bern, 1936.
Vigot frères, éditeurs, 1937.
Presse médicale (Paris), vom 22. Dezember 1937.
H. K. Lewis Co., Medical Publisher (London), 1938.

Bei Mangel an Hypophysen-Hormon B kommen die Graaf'-schen Follikel nicht zum Sprung, oder wenn solche zum Sprung kommen, so bilden sie keine rechten Gelbkörper. Die Gebärmutter kommt nicht zur Auflockerung, was sich klinisch meist in schmerzhaften Störungen des Regelzyklus, vielfach auch in Gebärmutter-Blutungen äussert.

Trotz normaler Befruchtung kommt es in solchen Fällen zu habituellem Abort, weil die für die Vorbereitung zur Eieinnistung so wichtige Gelbdrüsen-Hormon-Sekretion mangelt.

**Behandlung.**

Medizinische Endokrino-Therapie:

Die beste kausale Behandlung ist Zufuhr von Prolan B. Wir gewinnen es als alkalischen Auszug aus dem Hypophysen-Vorderlappen geschlechtsreifer Tiere, als Serum Gravider und als Extrakt aus der Plazenta, oder aus dem Urin schwangerer Frauen (Chorion-Plazentar-Prolan A + B mit vornehmlich Prolan B-Wirkung).

Hypophysen-Prolan B ist sehr empfindlich gegen Säuren, Basen, oxydierende Substanzen und Intestinal-Fermente und kann deshalb nicht durch den Mund verabreicht werden. Als Stoff von eiweissartiger Natur kann er intravenös eingespritzt, toxisch wirken. Daher subkutane Injektionen oder rektale Einläufe von Schwangerenharn.

Ganz reines Hypophysen-Prolan B wirkt schwach und kann ohne Zusatz von Prolan A keine wahren Gelbdrüsen bilden, mit Zusatz von Spuren von Hypophysen-Prolan A dagegen hat es eine viel stärkere Wirkung. Im Chorion-Plazentar-Prolan ist es bisher nicht gelungen, das Prolan A vom Prolan B zu trennen.

Da ein zu früh gebornes Kind vorzeitig dem hormonalen mütterlichen Säftestrom entzogen wird, somit Mangel an Follikel-Hormon und Plazentar-Hormonen leidet, hat man versucht, sowohl Follikulin wie Plazentar-Hormon bei der Aufzucht von Frühgeborenen zu verwenden.

Schulze berichtet 1930 über auffallende Besserung des Allgemeinbefindens mit Gewichtszunahme nach intramuskulären Injektionen von 30 R.E. Prolan.

Hoden-Ektopie wurde 1930 von Schapiro mit Plazentar-Prolan aus Schwangeren-Harn erfolgreich behandelt.

Mangelhaftes Absteigen der Hoden aus der Bauchhöhle in den Hodensack haben Goldberger und Stern 1933 mit Antuitrin S (3mal wöchentlich 100 R.E.) behandelt.

Ist kein mechanisches Hindernis vorhanden, so erfolgt der Abstieg ohne chirurgische Hilfe oft schon am 5. oder 6. Tag, und Cohn berichtet 1933 über einen erstaunlich raschen Deszensus bei einem 11jährigen Knaben schon «6 Stunden nach der Antuitrin S-Injektion».

Sexten erzielte 1934 bei 4 von 6 Knaben ein günstiges Resultat. Die endokrine Behandlung scheint jedenfalls indiziert, bevor man zum Messer greift.

Das Prolan B wird heute meist in Form von Antuitrin S (Parke-Davis) oder Follutein (Squibb) gegeben, und zwar jeden 2. Tag 2 cm³ = 200 R.E.

Beim Mann entwickelt Prolan B die Leydig-Zellen des Hodens und so indirekt die sekundären Geschlechtsmerkmale.

Bei der Frau regt es die Gelbdrüsenbildung an und führt so die Eierstöcke in die 2. Phase des Regelzyklus über.

Nach Geist werden Gelbdrüsen schon mit 500—2200 R.E. Prolan B gebildet, während es nach B. Zondek zur Auslösung der 2. Phase in der Gebärmutter einer ausgewachsenen Frau nach einer notwendigen vorausgehenden Follikel-Hormon-Behandlung einer Dosis von 15,000 R.E. Prolan B bedarf.

Anlässlich einer Laparotomie fand B. Zondek nach Prolan B-Injektionen die Genitalorgane stark hyperämisch und turgeszent, wie wenn eine junge Schwangerschaft vorliegen würde.

Bei der Verwendung von Hypophysen-Prolan B müssen wir stets den biologischen Vorgängen der Natur Rechnung tragen: Vor der Pubertät soll es bei Mädchen nicht verabreicht werden, da es schwere Schädigungen verursachen kann. Bei geschlechtsreifen Frauen vom 14. Tag des Regelzyklus an zur Auslösung des Follikelsprungs und Einleitung der Gelbdrüsenbildung und nicht länger als 10 Tage.

Nach 14tägiger Prolan-Behandlung (täglich 10—120 R.E.) sah B. Zondek eine klein-zystische Degeneration der Ovarien, wahrscheinlich durch Schädigung der Prolan A-Sekretion.

Gebärmutter-Blutungen, die durch persistierende Eierstock-Follikel bedingt sind, kommen durch Prolan B rasch

zum stehen, da es Follikelsprung und Gelbdrüsen-Bildung*) bewirkt.

Vorsicht bei der Dosierung, denn bei starken Dosen werden die Primordial-Follikel durch interstitielles Gewebe erdrückt und verschwinden fast vollständig.

Nach Novak 1932 werden die Schmerzen der primären Dysmenorrhoe durch spasmodische Kontraktionen der Gebärmutter ausgelöst. Nun hat Reynold 1932 durch seine physiologischen Untersuchungen sichergestellt, dass das Follikel-Hormon der natürliche Anreger der normalen rhythmischen Uterus-Kontraktionen ist und dass Chorion-Plazentar-Prolan (also Extrakte aus Schwangeren-Harn) dieselben hemmen. Auch bei Amenorrhoen ist Chorion-Plazentar-Hormon versucht worden (5 bis 6 intramuskuläre Injektionen von täglich je 150—200 R.E., hat aber nur selten zu Erfolgen geführt (Novak 1937).

Klausner-Cronheim melden 1931 bei Migräne der Schwangerschaft Erfolge mit Plazentar-Prolan und B. Zondek empfiehlt in solchen Fällen tägliche Einspritzungen von 1000 M.E. Follikulin + 150 R.E. Prolan während 3 Wochen, dann 4 Wochen Pause und Wiederholung der Kur.

B. Zondek behandelt überhaupt Migräne mit 3mal wöchentlich 25,000 M.E. Follikulin und jeden 2. Tag 300—500 R.E. Prolan. Also bei einer dreiwöchigen Kur mit total 225,000 M.E. Follikulin und 3000—5000 R.E. Prolan.

Bei Psoriasis beobachteten Walinski 1930 und Keller 1931 mit Prolan Erfolge.

Soll der Eierstock Follikel und dann Gelbdrüsen entwickeln, so müssen die Hypophysen-Hormone A und B nacheinander in einem gewissen Abstand gegeben werden.

Einen starken Einfluss hat nach Evans ein Gemisch von Hypophysen-Prolan A und Plazentar-Hormon B in gleichen Mengen.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Für Transplantationen wähle man Hypophysen ausgewachsener, nicht kastrierter und nicht trächtiger Tiere, da die Hypophyse von jugendlichen zuviel Wachstum-Hormon, die von frisch kastrierten zuviel Hypophysen-Prolan A und die trächtiger Tiere hormonarm ist.

---

*) Prolan B wirkt blutstillend durch Bildung reichlicher Lutein-Zellen in den geplatzten Eierstock-Follikeln, Röntgenstrahlen dagegen durch Massenbildung von epitheloiden Zellen.

**Der Einfluss der Hypophysen-Prolane A und B:**

A u f d i e G e s c h l e c h t s r e i f e :

Die Keimdrüsen sind keine Organe mit eigener Regulation, ihre Hormon-Sekretion wie ihre Phasen werden von einer ausserhalb gelegenen Zentrale, der Hypophyse, aus beherrscht (Engle und Smith 1927).

Eine Entfernung des Hypophysen-Vorderlappens hat einen Stillstand sowohl der Keimdrüsen-Hormon-Sekretion wie der Keimzellen-Produktion zur Folge, während Implantation frischer Hypophysen-Substanz die Hoden-Funktion hypophysektomierter Tiere wieder vollständig herstellt.

Umgekehrt können Hypophysen-Prolane bei kastrierten Tieren nicht wirken, da ihnen der Angriffspunkt im Organismus fehlt.

Zur Zeit der Geschlechtsreife finden wir die Hypophysen-Prolane stark vermehrt, sodass sie einen mächtigen Anreiz auf Entwicklung und Ausbau der Keimdrüsen ausüben. Sie sind es, welche als «Aktivatoren» (Steinach) die Keimdrüsen-Hormon-Sekretion wecken und während der ganzen Zeitspanne der Reifejahre unterstützen.

So steuern die Hypophysen-Prolane die Keimdrüsen, die dann ihrerseits mit eigenen Hormonen auf ihre Erfolgsorgane:
Nebenhoden, Prostata, Samenblasen, Penis oder
Eileiter, Gebärmutter, Scheide, Klitoris einwirken.

Schematisch übersichtlich dargestellt fördert:

B e i m M a n n :

| H y p o p h y s e n - P r o l a n A | H y p o p h y s e n - P r o l a n B |
|---|---|
| bei der Entwicklung der Hoden das Keimepithel und die Hormon-Sekretion seiner | bei der Entwicklung der Hoden das interstitielle Gewebe und die Hormon-Sekretion seiner |
| S e r t o l i - Z e l l e n | L e y d i g - Z e l l e n |
| und damit die Zellerneuerung (Verjüngung) des Organismus und die Bildung von Spermatozoen. | und damit die Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsorgane: Prostata |

Es hat auch Einfluss auf die Regeneration des Haarkleides.

Nebenhoden
Samenblasen
Penis
und das männliche Haarkleid.

Durch Förderung der Sekretion der weiblichen Steinach F-Zellen im Testis kann es die
paraprostatischen Drüsen
weiblichen Ursprungs (inkl. Uterus masculinus) entwickeln.

B e i d e r F r a u :

H y p o p h y s e n - P r o l a n A

bei der Entwicklung der Eierstöcke die Granulosa der Follikel, Wachstum der Follikel, Bildung von Graaf'schen Follikeln und die Sekretion von

F o l l i k e l - H o r m o n

und damit Zellerneuerung (Verjüngung) des Organismus und Bildung von Eiern. Vergrösserung der Eileiter und der Gebärmutter (durch Vermehrung ihrer Muskelzellen und Aufbau ihrer Schleimhaut), Öffnung der Scheide, tubuläre Entwicklung der Brustdrüsen.

Es hat auch Einfluss auf die Regeneration des Haarkleides.

H y p o p h y s e n - P r o l a n B

bei der Entwicklung der Eierstöcke die innere Thekal-Schicht des Graaf'schen Follikels, das interstitielle Gewebe, das Platzen grosser*) (Graaf'scher) Follikel, ihre Umwandlung in Gelbdrüsen und die Sekretion von

G e l b d r ü s e n - H o r m o n

und damit Vergrösserung der Gebärmutter (durch Vergrösserung und Auflockerung ihrer Muskelzellen und deziduale Umwandlung ihrer Schleimhaut).

Durch Förderung der Sekretion der männlichen Berger - Zellen im Hilus des Eierstocks kann es zu penisartiger Entwicklung der corpora cavernosa der Klitoris führen.

A u f d i e F o r t p f l a n z u n g s - F ä h i g k e i t :

Da der Organismus keine Hormone speichert, so ist eine stetige Sekretion von Hypophysen-Prolanen zur Erhaltung der funktionellen Vollwertigkeit der Sexualorgane notwendig. Schwankun-

*) auf kleine Follikel ohne Einfluss.

gen der Hypophysen-Sekretion — sei es Vermehrung, sei es Verminderung ihrer Prolane — haben eine entsprechende Schwankung der von ihr geregelten Keimdrüsen-Funktion zur Folge.

Eine verstärkte Prolan-Sekretion steigert die Arbeit in den Keimdrüsen, umgekehrt wirkt eine starke Keimdrüsen-Hormon-Produktion dämpfend auf die Hypophysen-Prolan-Ausschüttung*), die sofort wieder einsetzt, wenn die Keimdrüsen zur Ruhe kommen.

Ist diese Ebbe und Flut in der Prolan-Abgabe schwach markiert, so führt dies wie beim Mann zu einer mehr konstanten Fortpflanzungsfähigkeit, ist sie dagegen stärker ausgeprägt, so bedingt dies wie bei der Frau eine mehr periodische (zyklische) Keimdrüsenarbeit.

**Bei saisonmässiger Fortpflanzung,**

wie wir sie bei den meisten Wirbeltieren finden, wird die Hypophysen-Prolan-Sekretion durch Licht**) oder Temperatur***) periodisch geweckt und lässt die Keimdrüsen einige Wochen im Jahr funktionieren und wieder ruhen, sobald die Bedingungen für Brut und Aufzucht der Jungen ungünstig werden.

**Bei konstanter Fortpflanzungsfähigkeit**

durch das ganze geschlechtsreife Leben hindurch, wie z. B. bei Hähnen, männlichen Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen, sowie einigen Primaten und beim Mann, werden die Hypophysen-Prolane viel kontinuierlicher sezerniert, obschon auch hier zyklische Schwankungen vorkommen.

**Bei zyklischer Fortpflanzungsfähigkeit**

wie wir sie bei Frauen sehen, ist eine Befruchtung nur zur Zeit der Ovulation möglich.

**Auf die zyklischen Vorgänge in Eierstock und Gebärmutter:**

---

*) Die Keimdrüsen-Hormone wirken nur auf eine körpereigene, nicht aber auf eine implantierte Hypophyse.

**) Rowan verlängerte 1929 das Tageslicht mit elektrischem Licht, um einige Minuten und konstatierte, dass die Testes eines kleinen Vogels (Junco hymenalis) sich auf das 100fache Gewicht vergrösserten und bei einer Wintertemperatur von —40 Grad Spermatozoen reiften, während eine Verkürzung des Tageslichtes zu Involution der Keimdrüsen führte.

***) Craig-Bennett gelang es 1930 nur durch Temperaturänderungen, die Fortpflanzungsbedingungen eines Fisches zu regulieren und die Brunst auf diese Weise zu jeder Jahreszeit herbeizuführen.

T i e r v e r s u c h.

Guyénot kastrierte ein männliches Meerschweinchen und feminisierte es 7 Monate später durch eine Ovarial-Transplantation. Nach 5 Wochen injizierte er ihm während 6 Tagen sterilen Urin einer ovariektomierten Frau (Hypophysen-Prolan A), und dann 13 Tage alkalischen Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt (Hypophysen-Prolan B).

Am 68. Tag nach der Implantation wurde der Eierstock entfernt und untersucht. Befund: Junge Follikel und 16 Tertiär-Follikel (Hormon A-Wirkung) und 8 wahre Gelbkörper (Hormon B-Wirkung).

Ich rufe in Erinnerung, dass zur wahren Gelbkörperbildung sich der Follikel bis zur Reife entwicklen (Hypophysen-Prolan A-Wirkung), dann platzen und sich luteinisieren muss (Hypophysen-Prolan B-Wirkung).

Wird einem weiblichen Versuchstier kürzere Zeit Prolan A und B zugeführt, so sind die Eierstöcke gross und auch die Gebärmutter ist stark entwickelt und livide wie bei einer jungen Gravidität. Die zuführenden Gefässe strotzen von Blut, und die Uterus-Schleimhaut ist mächtig, polypös und prägravid umgewandelt.

Werden aber während 6 Wochen grosse Prolan-Mengen gegeben, so sind die Eierstöcke wieder klein mit zahlreichen Gelbdrüsen und auch die Gebärmutter ist wieder klein geworden.

B e i d e r F r a u.

Nicht nur die erste Reifung, sondern auch der Rhythmus der periodischen Veränderungen der Ovarial-Funktion, der sogenannte «Menstruations-Zyklus», ist, da der Eierstock keine Selbststeuerung hat, von der Hypophysen-Prolan-Sekretion abhängig.

Um eine zyklische Arbeit in den Keimdrüsen auszulösen, bedarf es der Hormone A und B in einer bestimmten zeitlich festgelegten Reihenfolge.

Hypophysen-Hormon A regt die Follikel-Hormon-Sekretion an und
Hypophysen-Hormon B unterstützt die Gelbdrüsen-Hormon-Sekretion,

während umgekehrt eine kräftige Keimdrüsen-Sekretion auf den Hypophysen-Vorderlappen in der Weise zurückwirkt, dass

eine starke Follikel-Hormon-Sekretion die Hypophysen-Hormon A-Abgabe und
eine rege Gelbdrüsen-Hormon-Sekretion die Hypophysen-Hormon B-Abgabe abbremst.

Das Wechselspiel hormonaler Kräfte zwischen Hypophysen-Prolanen und Keimdrüsen-Hormonen ist aufs feinste ausbalanciert und die Hypophyse spielt dabei die Rolle eines Regulators.

Dieses rotierende Kräfteverhältnis im grösseren Rahmen eines hormonalen Gleichgewichtes bedingt den monatlichen Zyklus der Frau, der sich sofort ändert, sobald die hormonalen Kräfte sich verschieben, so vorübergehend bei Schwangerschaft, definitiv nach der Übergangszeit.

Der Regelzyklus der Frau:

Am 1. Tag nach beendeter Regelblutung (also etwa am 5. Tag*) des Regelzyklus) tritt

Hypophysen-Prolan A in kleinen Mengen (5—6 M.E. pro Liter) im Blut und Urin der Frau auf, die allmälig auf 50 M.E. pro Liter ansteigen.

Unter ihrem Einfluss vermehrt sich im Eierstock die

Follikel-Hormon-Sekretion, die ihrerseits wieder die Gebärmutter entwickelt (Vermehrung der Muskelzellen und Aufbau der dünnen Schleimhaut). Im Eierstock reift rasch ein Follikel zum Graafschen Follikel aus.

Am 10. Tag nach beendeter Regelblutung (also etwa am 15. Tag des Regelzyklus) ist die Follikel-Hormon-Sekretion am stärksten**) (Frank, Goldberger, Spielmann) und der Graafsche Follikel sprungreif. Im Gebärmutterhals finden wir eine klare Flüssigkeit, die den Spermatozoen den Eintritt erleichtert.

Die Frau ist zu dieser Zeit sexuell erregt.

Knapp vor der Ovulation tritt

Hypophysen-Prolan B im Blut und Urin der Frau auf (Creelman, Kirkman, Kurzrock 1934). Der Follikel berstet und

---

*) Da der Eintritt der Regelblutung der Frau als markantestes äusseres Zeichen am besten in Erinnerung bleibt, so wird er allgemein als 1. Tag des Regel-Zyklus gezählt. Physiologisch jedoch ist die Menstruations-Blutung der Abschluss eines Zyklus.

**) Nach den Parabiose-Versuchen von Kallas hat Follikel-Hormon einen hemmenden Einfluss auf die Hypophysen-Prolan A-Sekretion und Hohlweg gelang es, durch sehr grosse Follikel-Hormon-Dosen den Hypophysen-Vorderlappen der jungen Ratte zur Hypophysen-Prolan B-Sekretion anzuregen und so sekundär am Eierstock Follikel-Sprung und Bildung einer Gelbdrüse auszulösen. Dabei erwies sich im Implantations-Versuch der Hypophysen-Vorderlappen als prolanarm, da er reichlich Prolan abgab.

setzt ein Ei in Freiheit*), das seine Wanderung durch den Eileiter nach der Gebärmutter hin antritt. Mit dem Follikelsprung wird reichlich Follikel-Hormon frei, vom Organismus absorbiert, und die Hypophysen-Prolan A-Sekretion dadurch abgestoppt.

Unter dem Einfluss des Hypophysen-Prolan B entwickelt sich im geborstenen Follikel die Gelbdrüse.

Das Gelbdrüsen-Hormon lockert die Muskulatur der Gebärmutter**) und lässt ihre Schleimhaut sich in Falten legen (prägravide Umwandlung zum Empfang eines befruchteten Eies).

Am 20. Tag nach beendeter Regelblutung (also etwa am 25. Tag des Regelzyklus) wird, wenn keine Befruchtung eingetreten ist, die Hypophysen-Prolan B-Sekretion abgebremst. Damit bildet sich im Eierstock auch die Gelbdrüse zurück, die ihrerseits wieder ihren Einfluss auf die Entwicklung der Gebärmutterschleimhaut verliert und die Follikel-Hormon-Sekretion zeigt wieder einen Anstieg (Frank, Goldberger und Spielmannn).

Am 24. Tag nach beendeter Regelblutung (also am 29. Tag des alten oder 1. Tag des neuen Regelzyklus) löst sich die Schleimhaut von ihrer Unterlage (Zusammenbruch der zwecklos für den Empfang eines befruchteten Eies aufgebauten Schleimhaut) und die Regelblutung beginnt und dauert meist 4 Tage.

Vom 24.—28. Tag während der Blutung haben wir eine hormonale Ruhe bis der Zyklus von neuem beginnt mit seiner

Hypophysen-Prolan A und Follikel-Hormon-Phase von 10 Tagen, seiner

Hypophysen-Prolan B und Gelbdrüsen-Hormon-Phase von 10 Tagen, dann

Abnahme der Gelbdrüsen-Sekretion und leichtem Anstieg der Follikel-Hormon-Sekretion bei Nichtbefruchtung während 4 Tagen,

und hormonaler Ruhe zur Zeit der Regelblutung während 4 Tagen.

Die Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Vorderlappen-Hormone haben also eine zweiphasische Wirkung auf den Eierstock:

Follikel-Bildung mit Eientwicklung und Brunst (Hormon A),

Follikel-Sprung mit Gelbdrüsen-Bildung (Hormon B).

---

*) Durch Gewinnung von Eiern aus den Eileitern haben Allen, Bland, Newell, Pratt und Warren Lewis den Beweis erbracht, dass die Ovulation meistens um die Mitte zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgenden Regeln eintritt.

**) Dies kann nur bei einer Gebärmutter geschehen, die durch vorausgehende Follikel-Hormon-Wirkung vorbereitet, «angekurbelt» worden ist.

M e n g e n v o n P r o l a n A u n d B w ä h r e n d e i n e s R e g e l z y k l u s.

Während wir in der Hypophyse des geschlechtsreifen Mannes bis zu 3000 M.E. Prolan A und 1000 M.E. Prolan B

und in seinem Urin ca. 4—19 M.E. Hypophysen-Prolan (Doisy, Katzmann) finden, sind

bei der geschlechtsreifen Frau

i n d e r H y p o p h y s e :

bis zu 4000 M.E. Prolan A und 1500 M.E. Prolan B nachweisbar (Schockaert, Siebke).

Nach Smith (1929) sind die Prolan-Mengen an den verschiedenen Tagen des Zyklus ungleich, während

nach B. Zondek Prolan A während des ganzen Zyklus kontinuierlich sezerniert wird, Prolan B jedoch erst von der Zeit des Follikel-Sprungs an nachweisbar ist.

I m B l u t :

fand Frank unmittelbar nach der Menstruation also

| | |
|---|---|
| am 5. Zyklustag nur: | Spuren von Hyp.-Prolan A pro Liter Blut |
| am 7. Zyklustag: | 1¼ R.E. Hyp.-Prolan A pro Liter Blut |
| vom 8.—10. Zyklustag: | 25 R.E. Hyp.-Prolan A pro Liter Blut |
| am 12. Zyklustag: | 1¼ R.E. Hyp.-Prolan A pro Liter Blut |

I m U r i n :

fand Zondek unmittelbar nach der Menstruation, also

am 5. Zyklustag: 5 R.E. Hypophysen-Prolan A pro Liter Urin

vom 11.—14. Zyklustag (nach Kurzrok):

16 R.E. Hypophysen-Prolan A pro Liter Urin

in der Mitte zwischen zwei Menstruationen:

25 R.E. Hypophysen-Prolan A pro Liter Urin

vor Beginn der Menstruation:

23,5 R.E. Hypophysen-Prolan A pro Liter Urin

während der Menstruation:

16,6 R.E. Hypophysen-Prolan A pro Liter Urin

Gesamtausscheidung in den 28 Zyklustagen:

743 R.E. Hypophysen-Prolan A.

Auch die menstruale Blutung ist hormonal bedingt. Durch grosse Mengen von Follikel-Hormon lässt sich der Blutungstermin hinausschieben und nach Zondek durch Verabreichen von 400,000 M.E. Follikulin in 3—4 Wochen völlig unterdrücken.

Auf die Reifung des Eies, seinen Austritt aus dem Ovarial-Follikel und seine Einnistung und Entwicklung in der Gebärmutter:

Die Eireifung ist vom Hypophysen-Vorderlappen unabhängig, da auch nach Verlust der Hypophyse noch Eier reifen können.

Die Follikel-Reifung dagegen wird vom Hypophysen-Prolan A, der Follikel-Sprung vom Hypophysen-Prolan B beherrscht.

Die Freigabe des Eies steht also unter dem Einfluss der Hypophysen-Prolane. Ohne Hypophysen-Vorderlappen kann das Ei niemals mit einem Spermatozoen zusammentreffen, denn die Hypophysen-Prolane beherrschen den Follikel und damit auch das in ihm eingeschlossene Ei, während die Ovarial-Hormone die Gebärmutter für den Empfang des Eies vorbereiten.

Tierversuche.

Hypophysen-Prolane A und B stimulieren die Legetätigkeit der Hühner, während Schilddrüsen-Substanz dieselbe hemmt.

Bei hypophysektomierten Ratten können durch tägliche Injektionen von Hypophysen-Prolan A viele Follikel zur Reife gebracht werden, aber sie platzen nicht, sondern bilden sich wieder zurück und werden durch andere ersetzt. Die Ovulation tritt erst ein, wenn Prolan B injiziert wird.

Bellerby konnte 1929 die Ovulation beim Kaninchen durch Prolan-Zufuhr experimentell auszulösen und

Fevold, Greep und Hisaw gelang es 1935 bei einem Affenweibchen durch das richtige Gleichgewicht von Hypophysen-Prolan A und Hypophysen-Prolan B eine Ovulation von 8 Eiern gleichzeitig zu erzeugen, also mehr als die übliche Zahl von Eiern frei zu bekommen.

Nach Ball und Hartmann 1935 zeigt das Affenweibchen kurz vor der Ovulation stärkeres geschlechtliches Verlangen, wenn auch die meisten Primaten die Begattung während des ganzen Menstruations-Zyklus zulassen. Dieses Verlangen wird nicht durch Hypophysen-Prolane, sondern durch Follikel-Hormon ausgelöst, da man bei ovariektomierten Mäusen und Ratten diesen Paarungstrieb durch Injektionen von grossen Mengen Follikel-Hormon wieder wecken kann.

B e i d e r F r a u.

Auch bei der Frau wird das Ei durch Hypophysen-Prolan B aus dem sprungreifen Follikel befreit.

Vom Moment seiner Befruchtung an wird das Ei unabhängig, führt sein Eigenleben und hat seine eigenen souveränen Gesetze. Es tritt sofort in den Mittelpunkt der allgemeinen körperlichen Fürsorge, denn Fortpflanzung ist vom Wichtigsten im Organismus.

Das hormonale System arbeitet für seinen Schutz und seine ungestörte Entwicklung. Jede Follikel-Reifung und jede weitere Ovulation im Eierstock hört auf, damit nicht neue Eier befruchtet werden können und die bestehende Schwangerschaft stören, und die Gebärmutter wird Wirt und Diener des Eies.

Die E i n n i s t u n g d e s b e f r u c h t e t e n E i e s i n d e r G e b ä r m u t t e r ist nur möglich, wenn vorher ihre Schleimhaut unter der Kontrolle der Hypophysen-Prolane A und B durch richtig abgestimmte Ausschüttung von Follikel- und Gelbdrüsen-Hormone aufgebaut worden ist.

Durch hohe Prolan-Dosen können wir das befruchtete Ei vernichten oder durch Plazentar-Ablösung und Blutung eine Frucht töten und einen Abort verursachen.

Teel injizierte trächtigen Ratten während der ganzen Schwangerschaft Hypophysen-Vorderlappen-Extrakte, die Geburt erfolgte zum normalen Termin, aber die Föten wurden tot geboren.

Da der menschliche Organismus in der Schwangerschaft im Gegensatz zum Tier auffallend reich an Prolan ist, so ist bei ihm eine Schwangerschaftsunterbrechung in dieser Weise schwieriger.

## 8. Hypophysen-Hormon C (Hypophysen-Prolan C)

«Synergist» Evans

Zusatz-Hormon des Hypophysen-Vorderlappens.

### Historisches.

Schwangeren-Urin wirkt nicht auf hypophysektomierte Weibchen*) (Leonard, Selye, Smith).

---

*) Hypophysen-Prolane wirken auf hypophysenlose Tiere, Plazentar-Extrakte dagegen nicht. Auf schilddrüsenlose Tiere wirken sowohl Hypophysen- wie Plazentar-Extrakte (Flühmann 1934).

Nach Manert, Pick, Reiss und Winter 1933 stammt das Plazentar-Hormon auch von der Hypophyse, ist jedoch vom Körper schon verändert, wenn es in der Plazenta oder im Urin erscheint.

1933 haben nun Leonard und Smith Hypophysen-Prolan A (aus Menopausen-Harn) mit Chorion-Plazentar-Hormon A + B (aus Schwangeren-Harn) gemischt und dadurch kam letzteres auch auf hypophysenlosen Tieren zur Wirkung.

1934 versuchten Austin, Evans, Pencharz und Simpson aus dem Hypophysen-Vorderlappen die Substanz zu extrahieren, die Schwangeren-Harn beigemischt, denselben wirksamer macht, und es gelang ihnen, diese synergistische hypophysäre Substanz als «Synergist» Evans fast rein darzustellen.

Das Hypophysen-Prolan C entsteht nur in der Hypophyse. Es unterscheidet sich von den zwei anderen Hypophysen-Prolanen A und B dadurch, dass es keine direkte Wirkung auf die Keimdrüsen hat, sondern die Chorion-Hormon-Abgabe fördert. Im Gegensatz zu den anderen Hypophysen-Prolanen hat es eine schnell einsetzende aber auch rasch ablaufende Wirkung.

Vor der Geschlechtsreife wird Hypophysen-Prolan C nur in kleinsten Quantitäten sezerniert, da seine Hauptaufgabe darin besteht, zur Zeit einer normalen oder pathologisch gestörten Schwangerschaft, die Chorion-Plazentar-Hormon-Sekretion anzuregen.

Das Prolan C kann von Chorion und Plazenta nicht gebildet werden, es wird auch im Graviden-Harn nicht ausgeschieden, wohl aber im Urin von älteren Leuten besonders in der Übergangszeit.

Die Chorion-Plazentar-Hormone sind somit nicht identisch mit den Hypophysen-Prolanen, wenn sie ihnen auch nahe verwandt sind. Sie können nicht wie Hypophysen-Prolane direkt die Keimdrüsen beeinflussen, sondern wirken über die Hypophyse. So haben sie auf unreife Tiere nur wenig und auf hypophysektomierte Tiere keinen Einfluss, es sei denn, dass man ihnen Prolan C beimischt.

Chorion-Plazentar-Hormone A + B wirken hauptsächlich in der Richtung ihres Prolan B, regen beim Mann die Leydig-Zellen an und beeinflussen so indirekt die sekundären Geschlechtsorgane, bei der Frau bilden sie Gelbdrüsen. Wird synergistisches Hormon C beigemischt, so verstärkt es ihre Wirkung in der Richtung des Prolan A: entwickelt also bei hypophysenlosen männlichen Versuchstieren die Tubuli seminiferi des Keimepithels und die Sertoli-Zellen und beim Weibchen die Follikel.

Collip hat gezeigt, dass die gegen Hypophysen-Prolane nach langen Injektionsbehandlungen refraktär gewordenen Versuchs-

tiere auf Chorion-Plazentar-Hormon normal ansprechen. Folglich handelt es sich um zwei verschiedene Hormone.

Eine Trennung der Hormone A und B innerhalb der Chorion-Plazentar-Prolane und ihre separate Gewinnung ist bisher nicht gelungen.

Die Kombination A + B wird durch Alkohol aus Schwangeren-Harn gefällt, oder nach Crew und Wiesner mit wässriger 20 % Sulfosalizyl-Lösung gewonnen. Stets fehlt ihr der Synergist.

**Tierversuche.**

Zufuhr von Chorion-Plazentar-Prolan A + B (Schwangeren-Urin-Extrakt) bewirkt histologische Veränderungen im Hypophysen-Vorderlappen jugendlicher Tiere:

So beobachtete Berblinger im Hypophysen-Vorderlappen infantiler Mäuse nach Einspritzungen von Schwangeren-Harn eine erhebliche Zunahme der eosinophilen Zellen.

Chorion-Plazentar-Prolane A + B haben nicht die gleiche Wirkung wie Hypophysen-Prolane:

Schockaert konnte 1933 mit Hypophysen-Prolan bei jugendlichen Hähnchen und Enten ein bedeutendes Wachstum der Hoden und eine vollständige Spermatogenese auslösen, was mit Chorion-Plazentar-Prolan nicht gelang.

Bei hypophysektomierten Ratten wirken die Hypophysen-Prolane sowohl auf infantile als auch geschlechtsreife Tiere, Harn-Prolane dagegen nur auf geschlechtsreife (Freud 1932).

Nach Collip, Selye und Thomson 1933 bewirkt Schwangeren-Harnextrakt bei normalen oder hypophysektomierten geschlechtsreifen Ratten-Männchen eine Hypertrophie der Hoden durch Vermehrung ihres interstitiellen Gewebes (Prolan B-Wirkung), bei hypophysektomierten Ratten-Weibchen dagegen hatte es keine Wirkung auf Follikel-Wachstum.

Engle konnte 1932 bei Affen mit Schwangeren-Harn experimentell eine Gebärmutter-Blutung hervorrufen.

Bei trächtigen Tieren kommt es nach Schwangeren-Urinzufuhr zu Abort.

**Bei der Frau.**

Hypophysen-Prolan C als «Motor» der Chorion-Plazentar-Prolan-Sekretion bei normaler und pathologisch gestörter Schwangerschaft.

H i s t o l o g i s c h e s : «Schwangerschafts-Hypophyse».

1898 beobachtete Comte bei 6 schwangeren Frauen eine Zunahme des Hypophysen-Vorderlappens an Grösse und Gewicht.

Er wurde doppelt so gross, schwerer und änderte in typischer Art seine Struktur.

Normalerweise sind im Hypophysen-Vorderlappen:

die eosinophilen Zellen in der Mehrzahl,
die basophilen Zellen an 2. Stelle,
die Hauptzellen zahlenmässig in der Minderheit.

Bei Erstgebärenden vermehren sich gegen Ende des zweiten Schwangerschaftsmonates die Hauptzellen*), wachsen, rücken weiter auseinander, ordnen sich in Haufen und Strängen, lassen sich durch Eosin leicht färben, sodass ihre feinen eosinophilen Granula sichtbar werden und bilden sich zu sogenannten «Schwangerschafts»-Zellen um (Erdheim und Stumme 1909).

Da sich dabei die Zahl der basophilen Zellen leicht vermindert, so finden wir am Ende des zweiten Schwangerschaftsmonates die Schwangerschaft-Zellen und die basophilen Zellen zahlenmässig gleich stark vertreten.

Im 4.—6. Monat finden wir die Schwangerschafts-Zellen an zweiter Stelle und im 8.—9. Monat haben sie die Zahl der eosinophilen Zellen erreicht und überschritten.

Am Ende der Schwangerschaft stehen sie an erster Stelle und überwiegen bis zu 80 %, während die eosinophilen und basophilen Zellen nur noch spärlich zu finden sind.

2 Wochen nach der Geburt beginnt die allmähliche Rückbildung der Schwangerschaftszellen wahrscheinlich wieder in normale Hauptzellen.

3—4 Wochen nach der Geburt sind sie schon spärlicher als die eosinophilen Zellen, nach 2 Jahren sind die neu entstandenen Hauptzellen noch immer vermehrt und erst nach mehreren Jahren rücken sie wieder an ihren physiologischen Platz d. h. an dritte Stelle.

Am Hypophysen-Hinterlappen sind histologische Veränderungen zur Zeit der Schwangerschaft nicht bekannt.

H o r m o n a l e s :

Ehrhard und Philipp haben 1930 die Hypophysen von Frauen, die während einer Schwangerschaft starben, infantilen Tieren ein-

*) Berblinger konnte auch durch Pepton-Einspritzungen eine Zunahme der Hauptzellen erwirken.

gepflanzt und konstatierten, dass sie keine Wirkung auf deren Eierstöcke hatten, folglich arm an Hypophysen-Prolanen waren, was nicht beweist, dass sie vorher im eigenen Organismus nicht reichlich Hormone sezernierten.

Die Hypophyse ist für das Eintreten einer Schwangerschaft von grösster Bedeutung, denn hypophysenlose Tiere können nicht konzipieren und Frauen mit hypophysären Störungen haben selten Kinder, weil die Hypophysen-Prolane für die Befruchtung, wie für die Vorbereitung und Fortdauer einer Schwangerschaft von entscheidendem Einfluss sind.

Aschner hat gezeigt, dass die Entfernung der Hypophyse im Tierversuch eine bestehende Gravidität unterbricht.

Andererseits enthalten schon einige Wochen bevor sich zelluläre Veränderungen im Hypophysen-Vorderlappen nachweisen lassen, die Chorion-Zotten junger Eier wie auch die Blutgefässe des Chorion-Gewebes der Plazenta Chorion-Plazentar-Prolane in grossen Mengen*), die wahrscheinlich daselbst nicht nur gespeichert, sondern auch sezerniert werden. Auffallend hohe Konzentrationen finden wir bei Granulosa-Zelltumoren, Blasenmole, Chorion-Epitheliom bei Männern und Frauen und bei Testis-Teratom.

Die Massenausscheidung von solchem Prolan im Harn tritt in dem Augenblick auf, wo das befruchtete Ei sich einnistet und Verbindung mit der mütterlichen Zirkulation aufnimmt.

So finden wir schon 14 Tage nach der Befruchtung, also unmittelbar nach Ausbleiben der Menstruation, die Chorion-Prolane zu Tausenden von Einheiten im Harn sowohl bei intrauteriner wie bei Tuben-Gravidität und die Hormonausscheidung im Harn hört prompt auf, sobald kein lebendes Plazentargewebe mehr im Körper ist, also nach Fruchttod, Abort und Geburt.

Dass auch die basophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen zur Zeit der Schwangerschaft eine vermehrte Tätigkeit zeigen, beweist nicht nur die Abgabe von Prolan C, sondern auch die Schwellung der Schilddrüse mit erhöhter Kolloïdabsonderung (Freund). Maurer fand in den letzten Schwangerschaftsmonaten einen bis zum 3fachen erhöhten Jodgehalt des Blutes, der im Wochenbett unter die Norm absank. Ferner beobachtete Aschner während der Schwangerschaft Kalkablagerungen in die Zirbeldrüse und von Haberer und Stoerk eine Hyperplasie der faszikulären und retikulären Zone der Nebennieren-Rinde.

---

*) Was durch Implantationen oder Injektionen von Extrakten bewiesen werden kann.

Andererseits haben Gross und Tandler auf die Schwangerschafts-Akromegalie und das Rauherwerden der Stimme hingewiesen (Wachstums-Hormon der eosinophilen Hypophysen-Zellen).

Baniecki gelang es 1928 bei weiblichen Meerschweinchen durch oft wiederholte Einspritzungen massiver Follikel-Hormon-Mengen Veränderungen des Hypophysen-Vorderlappens hervorzurufen, die denen bei Schwangerschaft sehr ähnlich waren und

Berblinger konnte mit Plazentar-Extrakten von Kaninchen sowohl eine Volum- und Gewichts-Zunahme der Hypophyse, wie auch eine Umwandlung der chromophoben Hauptzellen*) in Schwangerschafts-Zellen bewirken.

Chorion-Plazentar-Prolan-Mengen.

Bei normaler Schwangerschaft:

In der Plazenta:

Der Gesamtgehalt der Plazenta an Chorion-Prolanen ist:
in der 7. Schwangerschaftswoche: 1144 M.E.
in der 11. Schwangerschaftswoche: 1132 M.E.
am Ende der Schwangerschaft: 5800 M.E. (Philipp 1930).

Die Chorion-Prolane gehen von der Plazenta ins Fruchtwasser und durch die Nabelschnur auf den Fötus über.

Das Fruchtwasser enthält wechselnde Mengen von Plazentar-Prolanen, das Blut der Nabelschnur ca. 150 M.E. pro Liter Blut (Aschheim und Zondek).

Im Blut:

zirkulieren mitunter schon 60 Stunden (also in der 1. Woche) nach einer Konzeption Prolane A + B in grossen Mengen. Die Werte steigen rasch und erreichen in der

8. Woche: 12,500 M.E. Prolan A + B pro Liter Blut.
3. Monat: 15,000 R.E. Prolan A und 10,000 M.E. Prolan B (B. Zondek)

und halten sich auf dieser Höhe während der ganzen Schwangerschaft.

Zur Zeit der Entbindung finden wir ca. 20 % weniger als zu Beginn der Gravidität.

3 Tage nach der Geburt sind sie aus dem Blute verschwunden.

---

*) Da die basophilen Zellen aus den Hauptzellen hervorgehen, sehen Evans, Simpson die Zellgruppe «Basophil-Hauptzelle» als Prolan-Produzent an.

Im Urin:

Eine nicht gravide Frau scheidet ca. 10 M.E. Hypophysen-Prolane pro Liter Urin aus,

nach Befruchtung des Eies dagegen ca. 10,000 und mehr M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B, also mehr als das 1000fache.

Nach B. Zondek erscheint bei Schwangerschaft schon vor Ausbleiben der Menses Prolan A im Urin, jedoch noch kein Prolan B.

2 Tage vor dem erwarteten Menstruationstermin fand Hamburger
200 M.E. Prolan A und 50 M.E. Prolan B pro Liter Urin

6. Tag nach Ausbleiben der Menstruation
1000 M.E. Prolan A und 500 M.E. Prolan B pro Liter Urin

2.—8. Woche: 5000—30,000 M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B pro Liter Urin

2.—3. Monat: 5000—25,000 M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B pro Liter Urin (Aschheim)

3.—7. Monat: 5000—16,000 M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B pro Liter Urin

7.—9. Monat: 4000—12,000 M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B pro Liter Urin

Vor der Geburt: 330 M.E. Chorion-Plazentar-Prolan A + B pro Liter Urin (E. Zondek).

Nach der Geburt eines reifen Kindes bleiben diese hohen Werte noch 1—4 Tage bestehen und am 7. Tage sind keine Prolane mehr im Urin nachweisbar, es sei denn, dass Choriongewebe in der Gebärmutter zurückbleibt.

Bei Zwillings-Schwangerschaft wurde ein sehr starker Hormonanstieg bis auf 100,000 M.E. Plazentar-Prolan pro Liter Urin beobachtet.

Nach Aborten sind die Prolane noch bis zum 10. Tag (maximal 16. Tag) im Urin nachweisbar.

Nach Fruchttod kann die Prolan-Ausscheidung 3 Wochen andauern, wenn die Plazenta oder choriale Reste mit dem mütterlichen Organismus in Verbindung bleiben. Nach Absterben der Plazenta jedoch ist auch das Prolan im Urin nach 8 Tagen verschwunden.

Bei pathologisch gestörter Schwangerschaft:

Hier kann es zu stark erhöhter Chorion-Plazentar-Prolan A+B-Sekretion kommen.

Hört eine Woche nach Ausstossung einer normalen Plazenta, oder nach Entfernung einer Mole die Chorion-Prolan-Ausscheidung nicht auf, und bleibt die Schwangerschafts-Reaktion nach 6 Wochen noch positiv, so spricht dies für Chorion-Epitheliom.

«Ist die Probe 1 Monat nach Uterus-Extirpation wegen sicher festgestelltem Chorion-Epitheliom noch immer positiv, so kann man gewiss sein, dass Metastasen in Bildung sind» (Evans).

Bei Molen und Chorion-Epitheliom wird das Plazentar-Prolan auch im Liquor cerebrospinalis gefunden, nicht aber bei normaler Schwangerschaft.

Verschwindet nach Operation oder Bestrahlung das Prolan aus dem Urin, so bedeutet dies Heilung, wenn nicht, geht der Krankheitsprozess weiter.

Starkes Ansteigen weist auf Metastasen-Bildung hin, ein plötzliches Verschwinden der Chorion-Prolan-Ausscheidung ohne Behandlung ist ein schlimmes Zeichen und bedeutet Erschöpfung des Organismus.

Quantitative Chorion-Prolan A + B-Ausscheidung im Urin bei gewissen bösartigen Neubildungen.

Wir finden neben dem Prolan A hauptsächlich Chorion-Prolan A + B vermehrt. Bei normaler Schwangerschaft enthält der Urin ca. 5000—25,000 M.E. Chorion-Plazentar-Hormon A + B pro Liter.

Bei der Frau:
mit Granulosa-Zellen-Tumoren:
300— 600 M.E. Chorion-Prolan A + B pro Liter Urin
mit Blasenmole oder Chorion-Epitheliom:
5000—520,000 M.E. Chorion-Prolan A + B pro Liter Urin *)

Beim Mann:
mit Chorion-Epitheliom:
330—100,000 M.E. Chorion-Prolan A + B pro Liter Urin
mit Testis-Teratom**):
100,000 M.E. Chorion-Prolan A + B pro Liter Urin

---

*) Brindeau, Ehrhardt, Evans, Hinglais, R. Meyer und Evans, Himman und Powell haben einen Fall gesehen, dessen Harn kurz vor dem Tode 1,000,000 Ratten-Einheiten im Liter enthielt.

**) Welches ein dem Chorion-Epitheliom ähnliches Gewebe hat.

Ein starker Chorion-Prolan A + B-Anstieg ist folglich diagnostisch sehr wichtig, jedoch nicht absolut sicher, da auch
bei Zwillings-Schwangerschaft Werte von 100,000 M.E. Chorion-Prolan A + B pro Liter Urin
beobachtet worden sind.

Chorion-Plazentar-Hormone und Krebs.

Die Schwangerschaft hat gewaltige morphologische Veränderungen der Hypophysen-Vorderlappen-Struktur zur Folge:

Zu Beginn der Schwangerschaft stehen die eosinophilen und die basophilen Hypophysen-Zellen zahlenmässig an erster und zweiter Stelle, und die Hauptzellen sind in Minderheit.

Am Ende der Schwangerschaft jedoch und auch in der ersten Zeit nach der Geburt — bei Menschen in den ersten Lebensjahren — sind die neugebildeten Hauptzellen, die sog. «Schwangerschafts-Zellen», in der Übermacht.

Folglich haben wir in der ersten Hälfte der Gravidität noch eine reichliche Sekretion von Wachstums-Hormon und Hypophysen-Prolan A, die Krebs-Wachstum fördern*),

während im letzten Drittel der Gravidität die Schwangerschafts-Zellen eine Ausschüttung von Wachstums-Hormon und Hypophysen-Prolan A behindern und somit Krebs-Wachstum hemmen.**)

Mit Embryonal-Brei von trächtigen Krebs-Mäusen können wir Krebs am Anfang einer Schwangerschaft übertragen (Tesauro, Tinozzi), am Ende einer Schwangerschaft jedoch nicht mehr.

Mit der Plazenta von trächtigen Krebs-Mäusen kann Krebs nicht übertragen werden, denn Chorion-Plazentar-Hormone A + B, die mit den Hypophysen-Prolanen nicht identisch sind, wirken in der Richtung des Prolan B, also hemmend auf Krebs-Entwicklung.

Plazentar-Brei hemmt Tumor-Bildung und macht vorhandene Geschwülste rückgängig und

Schwangeren-Urin, der reichlich Chorion-Plazentar-Hormone A + B enthält, hemmt nicht nur das Keimen und Wachsen von

---

*) von Krotkina, Wagner und Yamagiwa im Tierversuch bestätigt.

**) Werden Mäusen am Ende der Schwangerschaft Adeno-Karzinome Ehrlich eingeimpft, so sind sie 5 Tage lang im Wachstum gehemmt und Junge von Tumor-Tieren entwickeln in den ersten Wochen nach der Geburt keine Geschwülste.

Weizenkörnern und die Entwicklung von Seeigel-Eiern, sondern auch das Angehen von Krebs-Kulturen (Ludwig, v. Ries).

Werden einem Krebs-Brei vor der Verimpfung Chorion-Plazentar-Hormone aus Schwangeren-Harn beigemischt, so erkranken die Mäuse nicht an Krebs.

Ich habe daher auch Chorion-Plazentar-Hormone im Kampf gegen den Krebs verwendet und werde eventuell darüber später berichten.

Schwangerschafts-Reaktion.

Schon in den ersten Schwangerschaftstagen, gleich nach der Einnistung des Eies und kurz (ca. 4 Tage) nach Ausbleiben der Regeln, erfolgt eine Überschüttung des gesamten Organismus mit Chorion-Prolanen, die zu vielen Tausenden (5000—30,000) M.E. pro Liter im Urin abgehen, sodass sie schon in 1—3 cm³ *) frischem Morgenharn nachweisbar sind.

Bei ganz junger Schwangerschaft finden wir Prolan A, später Prolan B.

Die Plazentar-Prolane vergrössern, wie die Hypophysen-Prolane, die Eierstöcke infantiler Tiere (Maus oder besser Kaninchen), machen sie hyperämisch und verursachen drei charakteristische Veränderungen:

Prolan A lässt grosse Follikel reifen: Reaktion I.

Prolan B verursacht Blutungen in die Follikel, so dass sich Blutpunkte zeigen: Reaktion II,
oder es bilden sich mit Ei-Einschluss oder auch in geplatzten Follikeln
Gelbdrüsen: Reaktion III.

Die Reaktion I ist kein sicheres Zeichen für Schwangerschaft, da sie auch mit Hypophysen-Prolan A reichem Urin von Frauen
mit primärer oder oft auch sekundärer Amenorrhoe,
im Klimakterium,
nach Kastration,
mit Genital-Krebs**)

---

*) 30 cm³ genügen, um die Reaktion an 5 infantilen Mäusen in der Zeit von 100 Stunden auszulösen. Manche Harne sind giftig und können nach Vorschlag von Zondek leicht durch Äther-Ausschütteln und Zusatz von 3 % Traubenzucker-Lösung (1 gr. pro 30 cm³ Urin) entgiftet werden.

**) Aschheim glaubt, dass es sich bei Uterus-Karzinom mehr um eine Klimakteriums-Reaktion handelt, bei welcher der Krebs als solcher keine Rolle spielt.

hervorgerufen werden kann, ohne dass eine Schwangerschaft besteht.

Somit kann sich die Schwangerschafts-Reaktion nur auf die Veränderungen durch Prolan B stützen, also nur auf die II. und besonders III. Reaktion.

Eine positive Schwangerschafts-Reaktion zeigt uns das Bestehen einer Gravidität an, einerlei, ob das befruchtete Ei sich in der Gebärmutter oder im Eileiter (Extrauterin-Schwangerschaft*) eingenistet hat.

Positive Schwangerschafts-Reaktionen finden wir aber auch ohne Schwangerschaft bei: Gewissen Hypophysen-Erkrankungen, bei denen Prolan B sezerniert wird, nach Abort, Frühgeburt oder normal beendeter Schwangerschaft, bei partieller oder totaler Plazentar-Retention, sowie bei Geschwülsten mit chorion-epithelialem Gewebe (Blasenmole, Chorion-Epitheliom, Ovarial- sowie Hoden-Teratomen).

### Überfluss an Hypophysen-Prolan C (Synergist).

Ich möchte diejenigen, die in der glücklichen Lage sind, dies zu tun, bitten, die Hormon C-Mengen besonders bei malignen Tumoren zu untersuchen, da sie uns vielleicht den Schlüssel zum Rätsel des Krebses mit seinem raschen pathologischen Aufbau geben.

Umgekehrt spielen

Prolane, die kein Hormon C enthalten (Chorion-Plazentar-Prolane), beim raschen normalen Aufbau des neuen Zellenstaates eines Embryo im mütterlichen Organismus eine wichtige Rolle. Ihr Mangel kann Missbildungen der Frucht, wie auch Kryptorchismus**) bedingen.

### Behandlung.

Therapeutisch kommt Hypophysen-Prolan C überall da in Frage, wo man eine verstärkte Prolan A-Wirkung erzielen möchte.

Bei Kindern, die in ihrer sexuellen Entwicklung zurückgeblieben sind.

---

*) Douglas - Punktion klärt eine blutende Extrauterin - Schwangerschaft rasch auf. Eine negative Schwangerschafts-Reaktion spricht auch gegen eine Extrauterin-Schwangerschaft, es sei denn für eine, die nicht mehr lebt (Aschheim).

**) wie bei Mangel an Hypophysen-Prolan B.

Evans empfiehlt zur Entwicklung der Eierstöcke gleichzeitige Injektionen von Hypophysen-Prolan C und Chorion-Plazentar-Prolan.

Aus Schwangeren-Harn hergestellte Präparate, die folglich eine Chorion-Plazentar-Hormon-Wirkung haben, sind:

Antuitrin S, Glandoantin, Mecosex, Physex, Präphyson, Preloban, Prolan.

Zusammenfassend

können wir sagen, dass wir zur Zeit 5 Keimdrüsen anregende Hormone kennen, die, wie heute fast allgemein angenommen wird, nicht alle von der Hypophyse sezerniert werden, sondern auch von Chorion, Plazenta und ihnen ähnlichen Geweben.

Nach ihrer Bildungsstätte unterscheiden wir somit:

I. Hypophysäre Prolane:

Prolan A als saurer Auszug aus der Hypophyse, oder
als Extrakt aus klimakterischem Harn
Alters-Harn
Kastraten-Harn
Genital-Karzinom-Harn

Prolan B als alkalischer Auszug aus der Hypophyse

Prolan C (Synergist) als Auszug aus der Hypophyse, oder
als Extrakt aus Alters-Harn.

II. Chorion-Plazentar-Prolane:

Prolan A + B als Extrakt aus Plazenta
Blut schwangerer Frauen
Harn schwangerer Frauen
Blasenmole
Chorionepitheliomen bei Frau und beim Mann.

Letztere konnten bisher noch nicht in die Hormone A und B zerlegt werden, auch fehlt ihnen der Synergist.

Was die Wirkung dieser 4 Hormone anbelangt, so finden wir auch hier 2 Gruppen:

I. Hormone, die das Keimepithel (inklusive Sertoli-Zellen) des Mannes und die Follikel der Frau entwickeln:

Hypophysen-Prolan A
Hypophysen-Prolan C.

II. Hormone, die das interstitielle Gewebe (Leydig-Zellen) des Mannes und die Gelbdrüsen der Frau entwickeln:

Hypophysen-Prolan B
Chorion-Plazentar-Prolan A + B.

Der Wirkung des Hypophysen-Prolans B muss bei der Frau eine Prolan A-Vorbereitung «Sensibilisierung» vorausgehen.

Kombinationen verstärken die Wirkung bedeutend, was Tierversuche beweisen, z. B. wenn wir dem Prolan A Spuren von Prolan B beimengen oder dem Prolan B etwas Prolan A zusetzen.

Mischungen von Hypophysen- und Plazentar-Hormonen haben eine auffallend starke Wirkung.

So konnte Evans im Tierversuch mit kombinierten Injektionen von Hypophysen-Hormon C und Plazentar-Prolanen an infantilen Ratten eine auffallende Gewichtszunahme der Ovarien erzielen, die in 4 Tagen von 15 Milligramm (normal) auf 300 Milligramm anstiegen. Die Eierstöcke dieser Tiere waren so gross wie ihre Nieren geworden.

## 9. Das die Bildung roter Blutkörperchen anregende Hormon

der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

### Historisches.

1907 hat Thaon als erster darauf hingewiesen, dass der Hypophysen-Vorderlappen in der Blutbildung, speziell der Erythrozyten-Bildung eine Rolle spielt, und

1909 vermutete Soyer, dass zugrunde gegangene Drüsenzellen des Hypophysen-Vorderlappens ins Blut übertreten und zu roten Blutkörperchen werden, während Stewart das Bindegewebe der Sella turcica für die Blutbildung verantwortlich machte. Die Frage ist noch nicht geklärt.

---

*) Bei basophilem Adenom finden wir die Zahl der roten Blutkörperchen stark vermehrt (Hyperglobulie), während wir bei Insuffizienz der basophilen Hypophysen-Zellen Anämie beobachten.

**Bei Überfunktion des die Bildung roter Blutkörperchen anregenden Hypophysen-Hormons**

steigt die Zahl der roten Blutkörperchen, wie wir dies z. B. beim Cushing'schen Symptomen-Komplex sehen.

**Armut an rote Blutkörperchen bildendem Hypophysen-Hormon**

führt zu Anämie, wie wir sie z. B. bei Krebs beobachten, wo Hypophysen-Prolan A vermehrt, dafür das rote Blutkörperchen bildende Hormon vermindert gebildet wird.

Rote Blutkörperchen und Krebs.

Cohnreich hat speziell die Frage der osmotischen Erythrozyten-Resistenz bei Krebs bearbeitet und kommt 1937 zu folgendem Schluss:

«Wenn ein Intestinal-Kranker, der keinen Stauungs-Ikterus hat, eine Erhöhung der Erythrozyten-Resistenz aufweist, ist er im höchsten Grade karzinomverdächtig.

Anämien der verschiedensten Ätiologie zeigen diese Erhöhung nicht; ebensowenig die Kachexie z. B. fortgeschrittener Phthisiker. Auch Lues, Gravidität, Diabetes, Infektionskrankheiten zeigen sie nicht. Es zeigt sie nur der Stauungs-Ikterus und das Intestinal-Karzinom.»

## 10. Das die Bildung von Blut-Plättchen anregende Hormon

(Blut-Gerinnungs-Hormon) der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Hypophysen-Extrakte gesunder Menschen bewirken eine raschere Blut-Koagulation als die Press-Säfte anderer normaler Gewebe, während Auszüge aus Hundeleber die Koagulation verzögern.

Was die Regel-Blutungen der Frau anbelangt, so wissen wir, dass die Keimdrüsen keine Eigensteuerung haben, sondern dass der ganze Zyklus, wie auch Beginn und Ende der Blutung, von der Hypophyse geregelt wird.

---

*) Denn auch andere Hormone der basophilen Zellen wie z. B. das die Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon haben eine die Koagulation des Blutes fördernde Wirkung, sowie auch die Hypophysen-Hinterlappen-Hormone.

Die Hypophyse und auch das Ovarium liefern ein Koagulations-Hormon, das zu Ende der Regelblutung seine Wirksamkeit aufnimmt. Das Hypophysen-Hormon ist wahrscheinlich das übergeordnete Koagulations-Hormon.

Wir wissen, dass jeweils zu Beginn der monatlichen Blutung das Menstruationsblut seine Gerinnungsfähigkeit praktisch verliert*), während das übrige Blut (auch das im Verlauf einer Menstruation durch Einstich in die Portio gewonnene) normal gerinnt.

Im Menstruationsblut ist Follikel-Hormon in 7fach höherer Konzentration als im übrigen Gesamtblut enthalten (Frank, Goldberger), doch fehlt das Koagulations-Hormon, das erst am Ende der Regelblutung sezerniert wird.

**Reichtum an Koagulations-Hormon:**

kann zu Thrombosen-Bildung führen, und umgekehrt bedingt

**Mangel an Koagulations-Hormon**):** Hämophilie.

Diese Krankheit ist erblich.

Neben den Stammbäumen von Mitgliedern bekannter Herrscherfamilien an europäischen Höfen, die hämophil waren, wurde seit 1798 die Familie Mampel genau studiert.

Die Mendelschen Gesetze gelten auch für die Hämophilie.

Die Krankheit wird hauptsächlich durch das weibliche Geschlecht übertragen, betrifft jedoch vornehmlich männliche Nachkommen.

Das Gen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes soll an das Geschlechts-Chromosom gebunden sein. Im weiblichen Geschlecht ist das Geschlechts-Chromosom doppelt (als Paar), im männlichen dagegen nur einmal vertreten, das ist vielleicht der Grund, dass Männer dieser Krankheit leichter unterworfen sind.

Lloyd fand dennoch eine amerikanische und eine russische Familie, bei der auch Frauen leicht hämophil waren.

Das Gen der Hämophilie ist rezessif und nicht dominierend, somit sind die Söhne aus einer Ehe zwischen einem hämophilen

---

*) Preßsäfte aus der Gebärmutter hemmen nach Schickele die Gerinnung des Blutes.

**) Einige Physiologen nehmen an, dass dem Blut ein Ferment fehlt: die Thrombokinase.

Mann und einer gesunden Frau alle gesund, die Töchter dagegen nur anscheinend (die Krankheit schlummert in ihnen).

Heiraten diese Töchter gesunde Männer, so sind ihre Töchter gesund, ihre Söhne zum Teil krank, zum Teil gesund (Guyénot). Hämophilie wird also vom kranken Grossvater durch eine gesund erscheinende aber tatsächlich kranke Mutter auf männliche Enkelkinder übertragen.

### Behandlung.

Burgess und Barnett verwenden das Gift einer Russel-Viper in sehr starker Verdünnung an der Blutungsstelle. Das Schlangengift ist im Handel erhältlich und wird lokal appliziert.

Clark, Naish und Timberley fanden, dass Eiweiss, wenn es mehrere Tage auf Blutwärme gehalten wird, gemischt mit einem Bromnatrium («bromide of potash»), intravenös injiziert, die Blutkoagulation fördert.

Die im Notfall am raschesten wirkende Behandlung ist eine Bluttransfusion.

Medizinische Endokrino-Therapie:

1931 hat Birch Ovarial-Extrakte sowie Gesamtovarial-Substanz per os versucht.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Meine Versuche gehen auf das Jahr 1928 zurück.

Da angeblich bei einer Reihe hämophiler Patienten die östrogenen Substanzen im Harn fehlen, während sie sonst im Urin normaler Männer stets zu finden sind, so versuchte ich Hämophilie mit Ovarial-Implantation zu beeinflussen.*)

Erfolgreicher wäre vielleicht eine Hypophysen-Transplantation mit oder ohne ihren Angriffspunkt: dem Ovarium oder den weiblichen Zellen, im Hoden. Da mir jedoch seit 1928 kein weiterer Fall von Hämophilie zur Verfügung stand, der mir die Erlaubnis zu diesem kleinen Eingriff gegeben hätte, so konnte ich den Versuch nicht ausführen.

Inzwischen hatte ich den Besuch von Prof. Pickering (London), der mir empfahl, die Hämophilie nicht nur beim Sohn, sondern bei der sie übertragenden Mutter durch Ovarial-Transplanta-

*) Siehe meine Mitteilungen in der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift 1928. Nr. 42.

tion zu bekämpfen. Ich konnte auch diesen Versuch mangels Patientinnen nicht ausführen, er sollte jedoch nicht unversucht bleiben.

## Koagulationsförderndes Hypophysen-Hormon und Krebs.

Bei Krebs-Kranken finden wir eine stark verminderte Koagulationsfähigkeit des Blutes*).

Wir haben also bei Krebs eine Hypersekretion von Prolan A und Wachstums-Hormon, dafür Mangel an Erythrozyten bildendem und koagulationsförderndem Hormon der Hypophyse.

Krebs galt von jeher als Alterskrankheit. Kurzlebige Tiere erkranken nicht an Krebs, auch verjüngte Menschen erkranken soviel ich bisher beobachten konnte (Beobachtungszeit 11 Jahre und ca. 1500 Fälle) nicht an Krebs, während er bei Menschen sonst hauptsächlich im Verlauf der Übergangsjahre, also bei Abnahme der Keimdrüsen-Tätigkeit, auftritt.

Bei verjüngten Organismen sehen wir weder Hypophysen-Prolan A-Flut, noch nachträgliche Überproduktion von Wachstums-Hormon, aber auch keinen Mangel an Erythrozyten bildendem und übergeordnetem Koagulations-Hormon der Hypophyse.

Tierversuche:

Wird einem Meerschweinchen ein Krebsfragment implantiert, so verliert die Hypophyse 4 Stunden nach dem Eingriff ihre normale koagulierende Kraft. Die Koagulation bleibt stark verzögert solange das Tier krebskrank ist, eventuell bis zu seinem Tod.

Beim Menschen:

Frl. Dr. Mendeleff hat das Blut von 300 Krebskranken untersucht und kommt zum Schluss, dass es 1000—10,000mal langsamer koaguliert, als das Blut Gesunder.

Das Koagulations-Hormon findet sich auch in der Cerebrospinal-Flüssigkeit und wird im Urin und Speichel ausgeschieden.

So beschleunigt der Urin schwangerer Frauen die Koagulation des Blutes, während der Urin Krebskranker diese Fähigkeit verloren hat.

---

*) Bilden sich Lebermetastasen, so haben wir wegen Reizung der Leber eine verstärkte Abgabe von Heparin, das auch die Koagulation des Blutes hemmt.

## 11. Das Schilddrüsen anregende Hormon
(Thyreostimulin)

der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Es fördert und reguliert die Tätigkeit der Schilddrüse.

### Historisches.

1888/89 beobachtete Rogowitsch als erster an Kaninchen und Hunden eine Vergrösserung der Hypophyse nach Verlust der Schilddrüse.

1892 melden Beadles und Boyce eine Zunahme der Hypophyse bei Kretinismus, Myxödem und Kachexia thyreopriva.

1900 konstatierte Benda bei der Leichenschau von thyreogenen Basedow-Kranken eine zahlenmässige Verminderung der chromophilen und gleichzeitig eine auffallende Veränderung der basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens und erbrachte somit den Beweis, dass eine Schilddrüsen-Überfunktion eine verminderte Tätigkeit des Hypophysen-Vorderlappens zur Folge hat.

Den Gegenbeweis lieferte dann Rogowitch, der beim Hasen beobachtete, dass die Entfernung der Schilddrüse eine Zellvermehrung im Hypophysen-Vorderlappen zur Folge hat.

1908 fanden Lucien und Parisot bei Tieren, deren Schilddrüse kropfig entartet war, das Gewicht der Hypophyse vermehrt.

1914 teilte Adler mit, dass die Entfernung der Hypophyse eine Atrophie der Schilddrüse bewirkt, ferner dass die Kauterisation der Hypophyse die Metamorphose der Kaulquappen verhindert und so ihr Larvenstadium verlängert. Bekanntlich wird nach Gudernatsch die Metamorphose durch eine Schilddrüsen-Hormon-Injektion direkt ausgelöst. Nach Hypophysen-Transplantation oder Hypophysen-Extrakt-Zufuhr konnten sich hypophysenlose Kaulquappen wieder normal zu Fröschen weiterentwickeln. Folglich musste der Hypophysen-Vorderlappen ein Hormon enthalten, das die Schilddrüse anregt.

1917 meldete Allen, dass bei Fröschen Injektionen von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten die Schilddrüse entwickeln.

---

*) Wir vermuten, dass die basophilen Zellen das Schilddrüsen anregende Hormon spenden, da bei hypophysär bedingtem Schilddrüsenmangel diese Zellen vermindert und umgekehrt bei hypophysär bedingtem Basedow die basophilen auf Kosten der eosinophilen Hypophysen-Zellen vermehrt sind.

1922 gelang es Smith mit Rinder-Hypophysen bei Kaulquappen eine Schilddrüsen-Hyperplasie zu erwirken.

1923 konnte Spaul durch Hypophysen-Injektionen die Metamorphose beschleunigen.

1929 stellten Aron, Basset, Houssay und Loeb fest, dass Hypophysen-Vorderlappen-Transplantation oder Einspritzung ihres Extraktes bei jungen Meerschweinchen die Schilddrüsentätigkeit weckt, so dass das Drüsengewicht zunimmt, ihre Blutgefässe sich vermehren, das Epithel ihrer Bläschen hoch und zylindrisch wird, ihr Golgi-Apparat hypertrophiert und die Kerne Mitosen aufweisen. Das Kolloid der Bläschen färbt sich schwach und ist zum Grossteil in die Blutzirkulation übergegangen. Somit Abnahme des Jodgehaltes der Schilddrüse bei gleichzeitiger Erhöhung des Jodspiegels im Blut. Also das typische Beispiel einer gesteigerten Drüsen-Tätigkeit, verbunden mit Exophthalmus (hypophysär ausgelöste Basedowsche Krankheit).

1930 gewannen Crew und Wiesner aus der Hypophyse als wässrige Lösung ein ziemlich reines, Schilddrüsen anregendes Hormon.

1931 injizierte Aron Embryonen im Mutterleibe Hypophysen-Extrakte und beobachtete, dass deren Schilddrüsen vorzeitig die Arbeit aufnahmen.

1932 stellten Junkmann, Löser und Schöller aus dem Hypophysen-Vorderlappen von Rindern ein gereinigtes, Schilddrüsen anregendes Hypophysen-Hormon dar.

Im gleichen Jahr gelang es Stockaert, durch Injektionen von Hypophysen-Extrakten die Schilddrüsen von Wildenten bis auf das Fünfzigfache ihres normalen Gewichtes zu bringen.

Ferner teilten Aron, van Caulaert und Stahl mit, dass sie im Blute und im Urin von myxödematösen sowie von ihrer Schilddrüse beraubten Tieren das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon vermehrt vorfanden. Bei thyreogenen Basedow-Kranken ist es dagegen vermindert.

1934 veröffentlichte Marine die Beobachtung, dass auch transplantiertes Schilddrüsen-Gewebe genau wie körpereigenes nach Hypophysen-Extrakt-Injektionen intensiv hyperplasiert. Die Wirkung eines solchen Extraktes ist folglich eine direkt hormonale und nicht eine indirekte über das Nervensystem (Hirschberger, Houssay).

## Histologisches.

Bei hypophysär bedingtem Basedow ist die Zahl der basophilen Hypophysen-Zellen vermehrt und bei hypophysärer Schilddrüsen-Atrophie vermindert.

Bei thyreogenem Basedow dagegen ist die Zahl der basophilen Hypophysen-Zellen vermindert und bei thyreogenem Myxödem vermehrt.

Cimoroni fand bei thyreopriven Kaninchen und Hunden in den mittleren Partien der Hypophyse Zellformen, die den Kastrationszellen auffallend ähnlich sind und gleichzeitig eine Hyperproduktion von Schilddrüsen anregendem Hormon. Die Bildung solcher Pseudo-Kastrations-Zellen konnte durch Zufuhr von Thyroxin verhindert werden.

## Vorkommen.

Das Schilddrüsen anregende Hormon stammt aus dem Hypophysen-Vorderlappen; von Aron und Klein wurde es auch im Urin normaler Menschen und Tiere gefunden.

Im Übergangsalter erscheint es im Harn vermehrt, wie auch im Blute von Kastrierten (Aron), während es im Graviden-Harn nicht ausgeschieden (Loeb) und in der Plazenta nicht gefunden wird (Klein).

## Chemisches.

Das Hormon wird als wässeriger Auszug aus dem Hypophysen-Vorderlappen von Ochsen gewonnen.

Zur Reinigung behandelt man den alkalischen Hypophysen-Extrakt mit Alkohol, Trichloressigsäure und Azeton.

Das Hormon ist dialysierbar. Es ist hitzeempfindlich, wird durch Kochen und Verdauungssäfte zerstört, und ist ziemlich resistent gegen Säuren und Alkalien.

## Tierversuche.

Sie wurden von Loeser an Hunden, von Forster und Schockaert an Enten, von Riddle an Tauben und von Aron, Basset, Houssay und Loeb an Meerschweinchen ausgeführt.

V e r l u s t d e s H y p o p h y s e n - V o r d e r l a p p e n s bewirkt A t r o p h i e u n d G e w i c h t s a b n a h m e d e r S c h i l d d r ü s e ,

deren mikroskopisches Bild deutlich eine Rückbildung der zelligen Elemente zeigt.

Das Jod verbleibt in der Schilddrüse, die jodreicher wird, während der Jodgehalt des Blutes abnimmt.

Herabsetzung des Grundumsatzes*).

Verzögerung der Metamorphose bei Amphibien.

Transplantation von Hypophysen-Vorderlappen auf normale Tiere bewirkt Vergrösserung, Gewichtszunahme und vermehrte Tätigkeit der Schilddrüse,

Jodausschüttung der Schilddrüse, die selbst an Jod verarmt**), während der Jodgehalt des Blutes steigt***) und der Puls rascher wird (Eisler, Schittenhelm 1932).

Steigerung des Grundumsatzes§) (Erhöhung des Stoffwechsels).

Vermehrung der Kalzium-Abgabe durch den Darm (Anderson, Pugsley 1934), der Kreatin-Ausscheidung§§) und Senkung des Cholesterin-Gehaltes des Blutes (Pugsley).

Durch Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Hormon soll man sogar künstlich Exophthalmus erzeugen können (Friedmann, Schockaert), selbst bei schilddrüsenlosen Meerschweinchen (Marine, Rosen). Die Reizbarkeit nimmt zu, starkes Schwitzen, Tachykardie, Schwäche und Gewichtsverlust (bei Ratten nach Collip bis zu 20 % in 9 Tagen).

Bei längerer Zufuhr von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon verschwinden alle Symptome (Anderson, Collip, Kline, Oehme, Paal). Nach einer maximalen Reaktion zwischen dem 4. und 14. Tag nimmt das Schilddrüsengewicht ab (Korenchewsky), der Grundumsatz wird wieder normal (Siebert, Smith), sinkt sogar unter normal (Anderson, Collip, Evans, Gagnon, Lee, Sarka, Teel, Vahl, Verzar), nur der Exophthalmus bleibt.

Transplantation von Hypophysen-Vorderlappen auf hypophysektomierte Tiere bewirkt:
Normalisierung der atrophischen Schilddrüse.

---

*) Bei hypophyseopriver Kachexie ist der Grundumsatz erniedrigt. Hypophysen-Verlust setzt sogar den Grundumsatz weiter herab, als der Verlust der Schilddrüse.

**) Nach Injektionen von thyreotropem Hormon fällt der Jodgehalt der Schilddrüse (Forster, Houssay, Loeser 1931, Mazzocco, Schockaert).

***) Clos, Eisler, Grab, Loeb, MacKay, Schittenhelm 1932.

§) Sieber, Smith 1930, Vezar, Wahl 1931.

§§) Anderson, Collip, Pugsley 1934.

Injektionen von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon haben bei Tieren, denen ihre Schilddrüsen entfernt wurden, keine Wirkung, da thyreotropes Hormon nur bei vorhandener Schilddrüse wirken kann.

Umgekehrt beobachtete Aron nach Schilddrüsenverlust eine starke Ausschüttung von thyreotropem Hypophysen-Hormon (Leerlauf der Natur).

## Beim Menschen.

Da der Hypophysen-Vorderlappen für hormonalen Ausgleich sorgt und dabei auch die Tätigkeit der Schilddrüse kontrolliert, so müssen wir uns bei Störungen der Schilddrüsen-Sekretion vor allem Rechenschaft geben, ob dieselben durch eine Hypophysen-Störung bedingt sind oder nicht. Ein Überfluss oder Mangel an Schilddrüsen anregendem Hormon zeichnet sich ausnahmslos an der Schilddrüse, wie auch Sekretions-Schwankungen der Schilddrüse auf die Arbeit der basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens Einfluss haben.

Ein Überfluss an Thyreo-Stimulin der Hypophyse kann die Schilddrüse so stark anregen, dass die unter Hochdruck arbeitende schwerer gewordene Schilddrüse schliesslich aus Erschöpfung ihre Tätigkeit einstellt und degeneriert, während bei Mangel an spezifischem Hypophysen-Hormon die Schilddrüse nicht zur Entwicklung kommt oder atrophiert.

Ein Überfluss an Schilddrüsen-Hormon dagegen bremst die spezifische Hypophysen-Tätigkeit ab, während ein Mangel an Schilddrüsen-Hormon die Abgabe von Thyreo-Stimulin fördert.

Ist ein Basedow hypophysär*) bedingt, so finden wir folglich das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon im Blut stark vermehrt (Aron), handelt es sich dagegen um eine primäre Schilddrüsen-Hyperfunktion, so fehlt es im Blut.

Ist eine Schilddrüsen-Insuffizienz die Folge eines Mangels an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon, so fehlt dieses im Blut, ist sie jedoch eine primäre Störung, so finden wir das Hypophysen-Hormon genau wie bei Verlust der Schilddrüse im Blut und im Urin vermehrt.

Bei Autopsien von Kropfkranken und Myxödematösen findet man mitunter den Hypophysen-Vorderlappen vergrössert und seine

*) Hypophysärer Basedow wie auch hypophysär bedingtes Myxödem sind ziemlich selten (Aron).

basophilen Zellen vermehrt, ja es kann vorkommen, dass sich ein einfacher Kropf unter dem Einfluss vermehrter Thyreo-Stimulin-Sekretion allmählich in Basedow umwandelt (Rivoire).

Umgekehrt ist bei Überfunktion der Schilddrüse der Hypophysen-Vorderlappen verkleinert, die Zahl der basophilen Zellen herabgesetzt und die Zellen selbst sind entartet.

Da die basophilen Hypophysen-Zellen sowohl Schilddrüsen wie auch Keimdrüsen anregende Hormone liefern, so finden wir sowohl bei hypophysär bedingtem Myxödem wie auch bei primärem Basedow ein Ausbleiben der monatlichen Regelblutung.

Eigentümlicherweise enthält das Blut und der Urin schwangerer Frauen wenig Schilddrüsen anregendes Hypophysen-Vorderlappen-Hormon (Anselmino, Hoffmann), während dagegen sein Prolan-Gehalt durch Bildung von plazentärem Prolan vermehrt ist.

Zur Zeit der Menopause dagegen finden wir das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon vermehrt.

Das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion hat gewaltige morphologische Veränderungen der Hypophysenstruktur zur Folge und die hyperthyreotischen Wallungen dieser Zeit sind wie diejenigen nach Kastration hypophysären Ursprungs.

**Vermehrte Sekretion von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon: hypophysär bedingter Basedow.**

Neben der morphologischen Umformung der Schilddrüse:
Vergrösserung der Epithel-Zellen,
Kolloidarmen Hohlräumen (Jodverarmung) und
vermehrter Blutversorgung finden wir
Stoffwechselsteigerung,
Glykogenschwund der Leber,
Erhöhung des Jod-Spiegels im Blut und
Exophthalmus
als untrügliche Zeichen dieses basedowähnlichen Zustandes.

Der Einfluss der Hypophyse auf den Grundumsatz erfolgt indirekt via Schilddrüse.

Drouet meldet bei hypophysär bedingtem Basedow noch typische Hypophysen-Symptome wie:
Leichte Änderungen des Gesichtsfeldes, speziell für Grün und Rot,
zyklisches Auftreten von Melanophoren ausbreitenden Substanzen im Urin, die Fröschen injiziert, dieselben schwarz erscheinen lassen.

Aron fand das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon im Blut und Urin solcher Patienten erhöht, während es bei primärer Hyperthyreose vermindert ist, und Peters bei der Autopsie eines hyperthyreotischen Patienten einen Hypophysen-Tumor.

### Behandlung des hypophysär bedingten Basedow.

Aron und Merklin meldeten 1933 und Peters 1934, dass die Röntgenbehandlung der Hypophyse eine klinische Besserung mit Verminderung des Grundumsatzes bringt.

Auch Zufuhr von Jod und Jodpräparaten schwächen die Wirkung des Hypophysen-Vorderlappens.

Die Entdeckung eines anti-thyreotropen Hormons durch Anderson und Collip haben sofort zu klinischen Versuchen geführt, und schon ist über eine Besserung der Basedowschen Krankheit durch anti-thyreotropes Hormon berichtet worden, und es ist sehr günstig, dass das Schilddrüsen-Hormon die Wirkung des anti-thyreotropen Hormons nicht stört.

Die Grosszahl der Basedow-Kranken leidet jedoch nicht an Hypophysen-Veränderungen, sondern an primärer Schilddrüsen-Hypersekretion mit Vermehrung des Jod-Hormons und gleichzeitiger Verminderung des entsprechenden Hypophysen-Hormons im Blut und Urin.

### Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon

führt zu hypophysär bedingter Unterentwicklung oder Atrophie der Schilddrüse und damit zu einer Fettsucht von thyreogenem Typus.

Das hypophysäre Myxödem der Kinder und Erwachsenen zeichnet sich genau wie das thyreogene Myxödem durch
typische Plumpheit auch der Handgelenke und Fesseln,
trockene, schuppige Haut und struppiges Haar,
Verminderung des Grundumsatzes,
Bradykardie, Kältegefühl, Obstipation, Amenorrhoe.

Der Verlust des Hypophysen-Vorderlappens führt im Laufe der Monate zu Rückbildung der Thyreoidea bis auf 1/8 ihrer Grösse mit prozentualer Zunahme ihres Jodgehaltes. Der Grundumsatz ist bei Cachexia hypophyseopriva erniedrigt (Brütt, Forster, Knipping, Loewe, Smith, Zondek).

Nach Schilddrüsen-Verlust ist das spezifische Hypophysen-Hormon ohne Einfluss auf den Stoffwechsel (Siebert, Smith), den

Glykogengehalt der Leber (Eitel, Loeser) und die Herzfrequenz, überhaupt ohne Wirkung (Pall).

Der hypophysär bedingte Schilddrüsen-Mangel ist selten, denn Aron fand in den Körperflüssigkeiten bei Kretinismus und Myxödem fast stets das Thyreo-Stimulin vermehrt, mitunter sogar in grossen Mengen, was auf primäre Schilddrüsen-Insuffizienz hinweist. Auch Paal und Nielsen haben es im Harn bei thyreogen bedingtem Myxödem festgestellt, während es bei primären Hypophysen-Störungen von myxödematösem Charakter fehlt.

### Behandlung.

Angegeben werden: Viel Bewegung, Lungengymnastik, Anregung der Diurese und Fleischdiät.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Das thyreotrope Hormon kann keine Hitze ertragen und wird auch durch Verdauungssäfte rasch zerstört, es ist somit per os unwirksam.

Präparate: Thyreokinin
Hormontyrin (Paal).

Collip hat Ratten mit spontaner Kropfbildung und geringer Schilddrüsen-Leistung Schilddrüsen anregendes Hypophysen-Hormon injiziert und beobachtete eine auffallend starke, über 200 % Steigerung der Schilddrüsen-Tätigkeit mit Anstieg des Grundumsatzes.

Das Schilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon baut weniger stark Fett ab als das Schilddrüsen-Hormon.

Beim Menschen hat es im Kampf gegen das primäre Schilddrüsen-Myxödem und gegen den Kropf völlig versagt. Eisler und Schittenhelm haben 1932 selbst mit mehrtägigen Injektionen von 600—1000 Meerschweinchen-Einheiten keine Besserung erzielen können.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Über meine Versuche mit Hypophysen-Vorderlappen-Transplantation*) bei hypophysär bedingtem Myxödem sowie bei Mongolismus werde ich eventuell später berichten.

---

*) Hypophysen-Vorderlappen kastrierter Tiere enthalten mehr thyreotropes Hormon als Hypophysen normaler Tiere.

## 12. Das Nebenschilddrüsen anregende Hormon.
(Proparathyrein)

der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Es fördert und reguliert die Tätigkeit der Nebenschilddrüsen.

### Historisches.

1912 publizierte Schmorl einen Fall von deformierender Osteitis, bei dem bei der Leichenschau sowohl ein basophiles Hypophysen-Vorderlappen-Adenom, als auch multiple Nebenschilddrüsen Adenome gefunden wurden.

1927 meldet Smith eine Verkümmerung der Nebenschilddrüsen bei Ratten nach Entfernung ihres Hypophysen-Vorderlappens.

1928 bestätigten Geesink und Köster die Smith'schen Versuche am hypophysenlosen Hund.

1931 beobachteten Schour und Van Dyke nach Hypophysektomie eine progressive Obliteration der Pulpa-Höhlen der Zähne genau wie bei parathyreopriver Tetanie.

1933 fand Evans bei Ratten nach Entfernung der Hypophyse eine Verminderung des Kalkgehaltes im Blut und Cushing bei basophilem Adenom des Hypophysen-Vorderlappen die Epithel-Körperchen vergrössert.

1934 teilten Anselmino und Hoffmann mit, dass Zufuhr von Hypophysen-Extrakten bei normalen Ratten zu Proliferation der hellen Hauptzellen der Nebenschilddrüsen führt, sodass dieselben doppelte Grösse haben, und im gleichen Jahr gelang es Hertz und Kranes, das Nebenschilddrüsen anregende Hormon als sauren Extrakt aus der Rinder-Hypophyse zu extrahieren und an Kaninchen den Beweis seiner Wirksamkeit zu erbringen.

### Histologisches.

Untersucht man normale Nebenschilddrüsen, z. B. der Ratte, unter dem Mikroskop, so findet man in dichtes Stroma eingebettet drei verschiedene polygonale Zelltypen:

---

*) Bei basophilem Adenom des Hypophysen-Vorderlappens sind die Nebenschilddrüsen vergrössert.

Helle Zellen, wasserklar, mit rötlichen Membranen und grossem, rundem, exzentrischem Kern, die nestförmig angeordnet im Innern der Drüse liegen.

Dunkle Zellen, rot gefärbt, mit feinkörnigem Protoplasma und kleinem, stark gefärbtem zentralen Kern, mehr in den äusseren Drüsen-Partien.

Oxyphile Zellen, sehr grosse Zellen mit grobkörnigem Protoplasma, die sich in Eosin stark färben. Sie sind selten und liegen an der Peripherie.

Während der stärksten Wachstumsperiode junger Tiere sind die hellen Zellen in Vorherrschaft und die oxyphilen Zellen fehlen, es entspricht dieses histologische Bild wahrscheinlich einer vermehrten Arbeit der Nebenschilddrüsen.

Die oxyphilen Zellen erscheinen erst bei der Pubertät und ihre Zahl nimmt mit dem Alter zu.

Nach Hypophysen - Entfernung konstatierten Houssay und Sanmartino 1933 in histologischen Untersuchungen, dass bei Hunden am 5. Tag die Zellen der Nebenschilddrüsen kleiner geworden waren. Die Zell-Konturen zeichneten sich weniger scharf, und das Protoplasma war dunkler und körnig. In der entarteten Nebenschilddrüse hatten sich Trabekel gebildet.

Umgekehrt fanden nach Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt Anselmino, Herold, Hertz, Hoffmann und Kranes am 3. Tag die Nebenschilddrüsen stark vergrössert und 2—3mal so schwer. Ihre Farbe war dunkelrot.

Sie enthielten fast ausschliesslich helle Zellen, während die dunklen Zellen nur eine dünne periphere Schicht bildeten und die oxyphilen Zellen verschwunden waren. Auch das Gefässnetz der Nebenschilddrüsen war stark entwickelt. Dieser Zustand hielt jedoch nicht an.

Das Bild einer vermehrten funktionellen Tätigkeit entspricht also einer:

Zunahme der hellen Hauptzellen,
Abnahme der dunklen Hauptzellen und
Fehlen der oxyphilen Zellen.

### Chemisches.

Das Nebenschilddrüsen anregende Hypophysen-Hormon ist nicht ultrafiltrierbar und sehr hitzeempfindlich.

## Tierversuche.

Nach Hypophysektomie sinkt der Kalk- Phosphor- und Magnesiumgehalt (die alkalische Reserve) des Blutes, da die Nebenschilddrüsen weniger arbeiten, dafür steigen Chlor und Sodium. Der p. H. nimmt ab und schwenkt nach der sauren Seite.

Kalzium, Magnesium und Kalium setzen die Nerven-Reizbarkeit herab, während Potassium sie erhöht*).

Nach Zufuhr von Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen - Hormon steigt der Kalk-, Phosphor- und Magnesium - Gehalt des Blutes, während Chlor und Sodium erniedrigt sind (Anselmino, Gerschmann, Hoffmann, Marenzi). Der p. H. nimmt zu und schwenkt nach der alkalischen Seite und Kalk wird im Urin ausgeschieden.

Nach Einspritzung von Parathyroidin (wie auch von Parat-Hormon) steigt bei Amphibien (Shapiro und Zwarenstein), Kaninchen (Charles, Hogben) und Hunden (Anselmino und Hoffmann) der Kalkgehalt des Blutes, um allmählich wieder abzufallen.

Werden nun die Hypophysen-Hormon-Injektionen täglich fortgesetzt, so erreicht man ein Maximum der Wirkung am 5. Tag: höchster Blutkalkspiegel, während die Knochen-Trabekel dünner erscheinen (Osteoporose), dann erfolgt der Abfall und gegen die 3. Woche die Rückkehr zur Norm.

Nach Cloetta, Fischer und van der Loeff sinkt der Kalzium- und Kalium-Gehalt des Blutserums bei Mensch und Tier regelmässig beim Übergang vom Wachen zum Schlafzustand, während sich gleichzeitig diese Stoffe an bestimmten Stellen der Hirnbasis sowie im neuromuskulären Teil der quergestreiften Muskeln anreichern. Kalzium und Kalium wirken, wie wir sahen, beruhigend.

Das Nebenschilddrüsen anregende Hypophysen-Vorderlappen-Hormon wirkt nur über die Nebenschilddrüsen und hat keinen Einfluss auf Tiere, die man ihrer Epithelkörperchen beraubt hat.

## Beim Menschen.

Auch beim Menschen erhöht das Nebenschilddrüsen anregende Hormon (genau wie das Nebenschilddrüsen-Hormon) den Blutkalk-Spiegel. Eine halbe Stunde nach einer Injektion steigt

*) H. Zondek vergleicht die Wirkung des Kalziums dem Sympathikus, die des Potassiums dem Parasympathikus.

der Kalkgehalt im Blute allmählich, erreicht nach 8—9 Stunden seinen Höhepunkt bei 12,30 mgr. (Norm = 10,45 mgr.), um dann wieder allmählich zur Norm zurückzukommen.

**Gesteigerte Abgabe von Nebenschilddrüsen anregendem Hormon**

finden wir physiologisch zur Zeit der Schwangerschaft, wo Blut und Urin der Frauen grosse Mengen dieses Hormons enthalten. Nach Anselmino und Hoffmann wird es nicht von der Plazenta, sondern von der Hypophyse geliefert, da gleichzeitig auch grosse Mengen von Parat-Hormon im Blut zirkulieren und die Nebenschilddrüsen nur durch das spezifische Hypophysen-Hormon angeregt werden können.

Anselmino, Hertz, Hoffmann sowie Kranes konnten mit einigen Kubikzentimetern Urin von schwangeren Frauen die gleichen Resultate erzielen wie mit Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon, während der Urin nicht schwangerer Frauen wirkungslos blieb.

Eine pathologisch gesteigerte Abgabe von Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon finden wir oft zur Zeit der Wechseljahre.

Bei Adenom der basophilen Zellen der Hypophyse beschreibt Cushing neben anderen die Symptome einer Übersekretion der Nebenschilddrüsen: Allgemeiner, starker Kalkverlust der Knochen, Lordose, Spontanfrakturen, hoher Kalkgehalt des Blutes, Kalkaustritt im Urin (vgl. Seite 259). Bei der Leichenschau findet man die Nebenschilddrüsen oft vergrössert und bei histologischer Untersuchung das Bild einer gesteigerten Tätigkeit.

Die hypophysär bedingten Osteosen zeigen meist multiple Adenome der Nebenschilddrüsen. So fanden z. B. Schmorl und Molineus bei Adenom der basophilen Hypophysen-Zellen gleichzeitig Adenome der vier Nebenschilddrüsen, während bei primären Nebenschilddrüsen-Osteosen meist nur eine der Nebenschilddrüsen adenomatös entartet ist.

Bei erhöhtem Kalkgehalt des Blutes kann es zu Kalkniederschlägen und Steinbildungen in gewissen Körperhöhlen kommen (Gallen-, Nierenbecken- und Harnblasen-Steine), ferner zu Otosklerose.

Auch in der Haut können sich Kalkablagerungen bilden: Sklerodermie, sogenannter «Kalkschaum» oder «Steine der Haut» (Profichet, Thibierge, Weissenbach), sowie

bilaterale Katarakte in den oberflächlichen Zonen der Linse, und zwar in jedem Alter.

### Behandlung.

Womöglich Entfernung der Nebenschilddrüsen - Adenome (Leriche).

### Mangel an Nebenschilddrüsen anregendem Hormon

finden wir u. a. bei destruktiven Prozessen im Hypophysen-Vorderlappen. Besonders in der Jugend führt es zu verkümmerter Ausbildung der Nebenschilddrüsen und so zu tiefem Blutkalkgehalt und zu Tetanie ähnlichen Zuständen.

### Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Hypophysen - Vorderlappen - Extrakte sind leider nicht von dauerndem Erfolg, da bei fortgesetzten Injektionen die Nebenschilddrüsen-Hypertrophie nicht bestehen bleibt. Es bilden sich auch Anti-Hormone (Collip).

Ein gereinigtes Parathyreo-Stimulin ist im Handel noch nicht erhältlich.

Auch Injektionen von Schwangeren - Blut oder sterilem Schwangeren-Urin sind gemacht worden, da sie sowohl Nebenschilddrüsen anregendes Hormon, wie auch Parat-Hormon*) in grossen Mengen enthalten. Der Anfangserfolg ist leider von kurzer Dauer (maximal 3 Wochen). Blut und Urin nichtschwangerer Frauen enthalten zu wenig Hormon, um wirksam zu sein.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Hypophysen - Vorderlappen - Transplantation ist meines Wissens beim Menschen zur Bekämpfung einer Nebenschilddrüsen-Insuffizienz noch nicht versucht worden, da die Nebenschilddrüsen-Transplantation viel einfacher ist und ambulant ausgeführt werden kann.

So implantierte ich am 2. IV. 1931 einer Frau, die im Anschluss an eine Strumektomie an schweren tetanischen Krämpfen

*) Daher die häufigen Knochen-Entkalkungs-Erscheinungen im Verlauf einer Schwangerschaft.

litt, Nebenschilddrüsen von Schafen. Patientin ist völlig geheilt. (Beobachtungszeit: 7 Jahre.)

### Hypophysen-Vorderlappen und Nebennieren.

Es war längst bekannt, dass Hypophysen-Störungen oft anatomische Veränderungen der Nebennieren zur Folge hatten und Ascoli, Hraeser, Legnani, Smith u. a. haben gezeigt, dass nach Zerstörung der Hypophyse die Nebennieren bis zu vier Fünftel ihrer normalen Grösse einbüssen können. Dabei leiden sowohl Rinde wie Mark.

## 13. Das Neben-Nieren-Rinden anregende Hormon (Procortin) der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

### Historisches.

1913 konstatierte Falta bei einer Leichenschau eine Hypophysen-Insuffizienz mit gleichzeitiger Nebennieren-Rinden-Atrophie.

1921 injizierte Evans jungen Ratten Hypophysen-Extrakte und konstatierte neben Riesenwuchs auch Vergrösserung der Nebennieren-Rinde.

1922 bewies Smith, dass die Entfernung der Hypophyse regelmässig zu einer ausgesprochenen Atrophie der Nebennieren-Rinde führt.

1927 gelang es Smith, die Nebennieren-Rinden-Atrophie von Tieren, die ihrer Hypophyse beraubt wurden, durch Hypophysen-Vorderlappen-Implantation zu verhindern.

1929 spritzten Benedict, Putnam und Teel ausgewachsenen Hunden grössere Mengen von alkalischen Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten ein und beobachteten, dass die Tiere akromegal wurden, gleichzeitig aber auch kleine Nebennieren-Rinden-Adenome bildeten.

---

*) Bei basophilem Adenom (Cushing) ist die Nebennieren-Rinde hyperplastisch, während wir bei Addisonscher Krankheit nach Kraus eine Verringerung der Zahl der basophilen Zellen der Hypophyse finden.

1931 meldet Wieth - Petersen Nebennieren - Rinden - Hypertrophie bei gewissen Hypophysen-Tumoren.

1933 präparierten Anderson, Collip und Thomson ein ziemlich reines Cortico-Stimulin, das, Ratten eingespritzt, die Nebennieren-Rinden der Tiere stark entwickelte und auf dreifaches Gewicht brachte.

1934 stellten Anselmino und Hoffmann ein corticotropes Hormon her, das nur noch an das Pankreas anregende Hypophysen-Hormon gebunden ist.

## Histologisches.

Bei Hypophysen - Vorderlappen - Verlust nimmt im Tierversuch nach einigen Wochen die Menge der Nebennieren-Rinde bei Hunden um 30 % ab (Houssay) und bei Batraceen um 50 %. Dasselbe fanden Smith bei Kröten und Kusunoki bei Kaninchen. Alle Tiere wurden auffallend schwach und erschöpften sich rasch, genau wie bei mangelhafter Nebennieren-Funktion.

Histologisch fanden Anselmino und Hoffmann eine von innen nach aussen fortschreitende Atrophie der Nebennieren-Rinde, die in

der retikulären Zone (innerste Schicht) beginnt und dann auch die faszikuläre Zone (mittlere Schicht) ergreift, ohne jedoch die glomeruläre Zone (äusserste Schicht) zu berühren.

Es bilden sich zahlreiche Vacuolen.

Das Nebennieren-Mark zeigt keine Veränderungen.

Zufuhr von Hypophysen - Vorderlappen-Extrakt bewirkt eine Hypertrophie der Nebennieren-Rinde.

Bei den von Anselmino und Hoffmann während vier Tagen morgens und abends mit Injektionen von corticotropem Hormon behandelten jungen, normalen oder kastrierten Mäusen fanden sich am 5. Tag die Nebennieren vergrössert, besonders ihr Rindenanteil.

Histologisch war die faszikuläre Zone doppelt so dick. Ihre Zellen grösser, mit stark dunkel gefärbten Kernen und zahlreichen Mitosen und vermehrter Fetteinlagerung. Das Protoplasma feinkörnig. Die Blutversorgung reichlich. Also das Bild einer funktionellen Hyperplasie der faszikulären Zone.

Auch die glomeruläre Zone war verdickt,
die retikuläre Zone dagegen normal.

### Chemisches.

Das Cortico-Stimulin ist ultrafiltrierbar, wasserlöslich, gegen Hitze ziemlich resistent, gegen leichte Säuren und Basen wenig empfindlich, wird jedoch durch starke Säuren und Basen zerstört.

### Tierversuche.

Um zu zeigen, dass diese Veränderungen von einem Hypophysen-Hormon ausgehen, entfernten Anderson, Collip und Thomson den Ratten eine ihrer Nebennieren. Die andere wurde kompensatorisch hypertrophisch. Nun entfernten sie gleichzeitig eine der Nebennieren und die Hypophyse und siehe da, die andere Nebenniere wurde nicht mehr hypertrophisch. Es fehlte das Nebennierenrinden anregende Hypophysen-Hormon. Wurde letzteres eingespritzt, so stellte sich auch bei hypophysenlosen Tieren nach Verlust einer Nebenniere die kompensatorische Hypertrophie der anderen prompt ein und betrug zwischen 50 und 300 %.

Zahlreiche Tierversuche haben bewiesen, dass auch mit Hypophysen-Vorderlappen-Transplantationen Nebennieren - Atrophien verhindert, oder wo sie schon eingetreten waren, wieder rückgängig gemacht werden konnten (Evans).

Ferner haben Evans und Swingle experimentell festgelegt, dass die hochgradige Schwäche (Asthenie) und der progressive Zerfall (Kachexie) hypophysektomierter Tiere durch Verlust ihres Nebennieren-Rinden anregenden Hormons bedingt wird und nur durch solches, nicht aber durch Nebennieren-Rinden-Hormon gebessert werden kann.

Der Hypophysen-Hinterlappen hat keinen Einfluss auf die Nebenniere.

### Beim Menschen.

### Eine verstärkte Sekretion von Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon

sehen wir bei Adenom der basophilen Hypophysen-Zellen (Cushing).

Wir beobachten in konstanter Weise gleichzeitig eine ausgeprägte Hyperplasie der Zona fasciculata der Nebennieren-Rinde

und somit dieselben klinischen Zeichen wie bei Nebennieren-Rinden-Tumoren:

Fettsucht besonders im Gesicht und Rumpf bei
Dünnbleiben der Arme und Beine,
permanenter arterieller Hochdruck,
pletorischer Typ mit roten Striae über den Körper.
Erythrozytose. Hypertrichose. Hirsutismus. Amenorrhoe.
Depigmentierung.

Alle diese Symptome gehen zurück, wenn man den Angriffspunkt dieses Hypophysen-Vorderlappen-Hormons: die Nebennie-Rinde, entfernt. Stecknadelkopfgrosse basophile Hypophysen-Adenome können schon Symptome machen (Bauer).

**Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon**

führt zu Verkümmerung der Nebennieren-Rinde.

Kraus fand bei einer ausgesprochenen Nebennieren-Rinden-Atrophie, die nicht entzündlich (tuberkulös) bedingt war, die Zahl der basophilen Hypophysen-Zellen vermindert, was zur Annahme berechtigt, dass es auch eine h y p o p h y s ä r b e d i n g t e A d d i s o n s c h e K r a n k h e i t gibt.

Die Symptome sind die gleichen wie bei primärer Nebennieren-Atrophie:

Abmagerung,
Mattigkeit, Muskel- und Kreislaufschwäche,
Tiefstand der Körpertemperatur, Empfindlichkeit gegen Kälte,
wenig entwickeltes Haarkleid,
kastanienbraune Verfärbung der Haut (Melanodermie).

## Behandlung.

M e d i z i n i s c h e E n d o k r i n o - T h e r a p i e :
Das Nebennieren-Rinden anregende Hormon kann uns vielleicht im Kampfe gegen die Addisonsche Krankheit gute Dienste leisten. Ich verweise auf die Mitteilungen von Wilder 1934 und erwähne, dass in 2 Fällen von Addisonscher Krankheit durch Zufuhr von Hypophysen-Extrakt eine sehr deutliche Besserung erzielt wurde; natürlich kann man dadurch keine Heilung einer Rinden-Tuberkulose erwarten. Für die Erzeugung von Nebennieren-Hyperplasie durch hypophysäre Stoffe soll das Vorhandensein der Schilddrüse notwendig sein (Evans).

Durch den Mund verabreicht, ist das Cortico-Stimulin wirkungslos (Collip).

Rowntree empfiehlt Cortin, das prompt und lebensrettend wirkt, jedoch nur in seltenen Fällen den Verfallsprozess definitiv aufhalten kann.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Leschke meldet einen Fall von schwerster Addison-Krankheit, der durch Transplantation einer menschlichen Nebenniere geheilt wurde.

Ich transplantierte am 14. VII. 1936 Hypophysen-Vorderlappen ausgewachsener Tiere mit ihrem Angriffspunkt, den Nebennieren, auf eine Frau mit bronzefarbigen Pigmentationen. Patientin war so schwach, dass sie kaum mehr spazieren konnte. Nach dem kleinen Eingriff erholte sie sich rasch und ist völlig genesen. Sie kann wieder ihre häuslichen und gesellschaftlichen Pflichten erfüllen und selbst im Garten arbeiten.

## Hypophysen-Vorderlappen und Kohlehydrat-Stoffwechsel.

Der Hypophysen-Vorderlappen kontrolliert den Kohlehydrat-Stoffwechsel mit 3 Hormonen. Zwei von ihnen werden von den basophilen Zellen sezerniert und steigern den Blutzucker, während ein von den eosinophilen Zellen geliefertes Hormon den Blutzucker senkt.

Das Nebennieren-Mark anregende Hormon wirkt indirekt Blutzucker steigernd,
das Leber-Glykogen lösende Hormon direkt Blutzucker steigernd,
das Inselzellen anregende Hormon dagegen indirekt Blutzucker senkend*).

Das Nebennieren-Mark anregende Hormon und das Leber-Glykogen lösende Hormon sind zwei verschiedene Hormone, denn das erstere ist nicht ultrafiltrierbar und wirkt nur über die Nebennieren, während das andere in saurem und neutralem Milieu ultrafiltrierbar ist und auch nach Verlust der Nebennieren wirkt. Der Blutzucker-Anstieg ist also hypophysär doppelt gesichert, die Zucker-Einlagerung in die Leberdepots dagegen nur durch ein Hypophysen-Hormon.

---

*) Siehe 4. Hormon der eosinophilen Zellen.

Wir finden folglich einen hormonal*) bedingten Zucker-Anstieg im Blut bei:

Versagen des Inselzellen anregenden Hypophysen-Hormons,
Versagen des Inselzellen-Hormons,
Überfunktion des Nebennieren-Mark anregenden Hypophysen-Hormons,
Überfunktion des Nebennieren-Mark-Hormons,
Überfunktion des Leber-Glykogen lösenden Hypophysen-Hormons.

Andererseits finden wir Hypoglykämie bei:

Versagen des Nebennieren-Mark anregenden Hypophysen-Hormons,
Versagen des Nebennieren-Mark-Hormons,
Versagen des Leber-Glykogen lösenden Hypophysen-Hormons,
Überfunktion des Inselzellen anregenden Hypophysen-Hormons,
Überfunktion des Inselzellen-Hormons.

Bei Hypophysen-Verlust beobachten wir nie Zucker-Anstieg.

## 14. Das Nebennieren-Mark anregende Hormon

(Pro-Medullin)

der basophilen**) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Der Hypophysen-Vorderlappen liefert nach Anselmino und Hoffmann auch ein Hormon, welches das Nebennieren-Mark stimuliert und das mit dem Nebennieren-Rinden anregendem Hormon nicht identisch ist.

Es wurde auch von Collip, Johns, Houssay, Lucke und Reiss bearbeitet.

Das Nebennieren-Mark anregende Hormon bewirkt eine vermehrte Adrenalin-Ausschüttung und erhöht so indirekt den Zuckergehalt des Blutes. Es wirkt nur über das Nebennieren-Mark, auch beim Bauchspeicheldrüsen- und Hypophysen-losen Hund und bleibt inaktiv, wenn die Nebenniere fehlt. Pro-Medullin ist ein Gegner des Insulins (Benedetto und Lucke).

---

*) Ein Diabetes mellitus kann auch durch nervöse Zentren ausgelöst werden (siehe Einleitung).

**) Bei basophilem Adenom finden wir nach Jonas in zwei Drittel der Fälle eine Hyperglykämie und Glykosurie, und Berblinger gibt an, dass bei arterieller Hypertension die Zahl der basophilen Zellen im Hypophysen-Vorderlappen vermehrt sind.

## Historisches.

1908 beobachtete Bochard an Kaninchen, dass fortgesetzte Injektionen von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten Glykämie und Glykosurie erzeugen. Dies wurde von Barnes, Baumann, Evans, Houssay, Laugthon, Lucke, Marine, O'Mulvenny, Potts und Regan bestätigt.

1924 zeigte Cannon, dass eine Hypoglykämie eine Adrenalin-Ausschüttung ins Blut zur Folge hat.
Houssay und Magenta berichten, dass Hunde nach Hypophysektomie auffallend Insulin empfindlich werden, und Insulin-Dosen, die sonst gut vertragen wurden, bei ihnen oft zu tödlich verlaufender Hypoglykämie führen.

1929 melden Houssay, Magenta und Polik, dass Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte, besonders wenn sie Oxytocin enthalten, diesen Insulin-Reaktionen entgegenwirken.

1930 zeigen Biasotti und Houssay, dass bei Kröten und Hunden die Hyperglykämie, Glykosurie und Azidose des Diabetes, wie sie nach Bauchspeicheldrüsen-Verlust auftreten, durch Hypophysektomie gemildert werden. Wird nun solchen doppelt operierten Tieren Hypophysen-Vorderlappen (nicht aber Hinterlappen) reimplantiert, so treten die Diabetes-Symptome (Hyperglykämie, Glykosurie) wieder deutlich in Erscheinung. Das Blutzucker steigernde Hypophysen-Hormon stammt also vom Vorderlappen (Houssay) und ist nicht identisch mit dem Schilddrüsen anregenden Hypophysen-Vorderlappen-Hormon, da es auch nach Schilddrüsen-Verlust wirkt.

1932 teilt Cushing mit, dass Hypophysektomie die Zuckertoleranz steigert, was mit den Beobachtungen von d'Amour, Keller und White übereinstimmt: dass Hypophysektomie beim nüchternen Tier den Zuckergehalt des Blutes senkt, «Hypoglykämia hypophyseopriva».

1933 ist es Houssay und seinen Mitarbeitern gelungen, wirksame Extrakte von Blutzucker steigerndem Hormon auch aus dem menschlichen Harn herzustellen.

1934 transplantierte Niehans Hypophysen ausgewachsener Tiere auf Menschen mit Hypoglykämie.

## Histologisches.

Nach Anselmino und Hoffmann verlieren 2 Stunden nach Einspritzung von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten die Zellen der

Markschicht der Nebennieren ihren chromaffinen Charakter. Ihre intrazellulären Vakuolen vermehren sich, konfluieren und drängen den Kern an die Peripherie. Einige Stunden später sind diese Erscheinungen einer gesteigerten Tätigkeit (Stämmler) wieder verschwunden.

### Chemisches.

Das Nebennieren-Mark anregende Hypophysen-Hormon ist nicht ultrafiltrierbar, wohl aber in 50 %-Alkohol löslich und ziemlich hitzeresistent.

Es gelang bisher noch nicht, es vollständig zu isolieren (Evans), auch nicht vom Wachstums-Hormon, das ähnliche chemische Eigenschaften besitzt, zu trennen, und Bochard beobachtete bei Akromegalie in 40 % der Fälle eine gleichzeitige Glykosurie.

Alkalischer Urin-Extrakt von Diabetikern ergibt ein Hormon, das weder dialysierbar noch ultrafiltrierbar ist.

### Vorkommen.

Das Nebennieren-Mark anregende Hormon findet sich nach Biasotti und Houssay in der Hypophyse von Kröten, Fröschen, Fischen, Vögeln und Menschen.

### Tierversuche.

Nach Verlust der Hypophyse ist die endogene Produktion von Zucker vermindert, der Zucker wird jedoch normal verbrannt (Biasotti).

Der Blutzucker ist gewöhnlich erniedrigt, und die Tiere werden sehr empfindlich gegen alles, was den Blutzucker weiter herabsetzt, z. B. Insulin, Phlorizin, Fasten (Cushing, Houssay, Magenta). Die Zuckertoleranz dagegen ist erhöht (Cushing).

Nur solange die Tiere gefüttert werden, bleibt der Blutzucker auf normaler Höhe, beim Hungern jedoch treten hypoglykämische Krämpfe auf, die zum Tode führen können, wenn den Tieren nicht rechtzeitig Dextrose gegeben wird.

Umgekehrt erfolgt nach Hypophysen-Vorderlappen-Implantation oder nach Einspritzungen von alkalischen Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten ein Zucker-Anstieg im Blut und Urin, also ein experimenteller Diabetes, und die diabetische Zuckertoleranz-Kurve wird herabgesetzt.

Wir können also im Tierversuch einen Diabetes mellitus nicht nur durch Entfernung der Bauchspeicheldrüse auslösen, sondern auch durch Einspritzungen alkalischer Hypophysen-Vorderlappen-Extrakte, da diese ein Nebennieren-Mark anregendes Hormon enthalten, das dem Insulin entgegenwirkt (Lucke).

Da bei verstärkter Hormon-Ausschüttung die Drüse selbst hormonarm wird, so fand Houssay 1933 nach Zufuhr von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt den Adrenalingehalt des Nebennieren-Markes verringert.

Injiziert man während mehreren Tagen Hunden, Ratten oder Kröten alkalische Hypophysen-Vorderlappen-Extrakte, so beobachtet man

erhöhten Zuckergehalt des Blutes mit Zuckerausscheidung im Urin,
übermässigen Zuckeranstieg im Blut nach Nahrungsaufnahme,
Abmagerung und Kräftezerfall,
Azidose (Vermehrung von Keton-Körpern im Blut),
Verminderung der Alkali-Reserve und schliesslich Koma diabeticum.

Wir haben also die gleichen Symptome wie beim Diabetes pankreasloser Tiere, mit dem einzigen Unterschied einer relativen Insulin-Resistenz.

Falta und Högler haben mitgeteilt, dass Insel-Hormon keine Blutzucker-Senkung bewirken kann, wenn vorher Blutzucker steigerndes Hypophysen-Hormon eingespritzt wird.

Untersuchungen an pankreaslosen Tieren:

Nach Verlust der Bauchspeicheldrüse werden Kröten und Hunde diabetisch, wird ihnen auch der Hypophysen-Vorderlappen entfernt, so hört die Zuckerausscheidung auf, implantiert man ihnen wieder Hypophysen-Vorderlappen, so werden die Tiere wieder diabetisch, wird er wieder entfernt, so verschwindet der Diabetes auch wieder (Biasotti und Houssay 1933).

Entfernung der Hypophyse verlängert folglich das Leben des pankreaslosen Tieres, unterdrückt Hyperglykämie und Glykosurie, wenigstens im nüchternen Zustand, und macht das Tier insulinempfindlich.

Führt man dagegen Hypophysen-Vorderlappen zu, so kann ein Pankreas-Diabetes gefährlich werden (Kepinov).

Das Blut von pankreaslosen Tieren ist nicht nur reich an Zucker, sondern auch an Blutzucker steigerndem Hypophysen-

Hormon, wird es einem normalen Tier eingespritzt, so bewirkt es einen Zucker-Anstieg im Blut (Kepinov).

Überfluss an Blutzucker steigerndem Hypophysen-Hormon: Nebennieren-Diabetes.

Lucke beobachtete bei Überfunktion dieses Hormons

1. Im nüchternen Zustand einen hohen Blutzucker-Gehalt mit oder ohne Zucker-Abgang im Urin.
2. Nach Zucker- oder Adrenalin-Zufuhr einen schwachen Zucker-Anstieg im Blut mit nachfolgender starker und langanhaltender Blutzucker-Senkung.
3. Eine abgeschwächte Empfindlichkeit gegen Insulin.

Der Nebennieren-Diabetes mellitus ist fett, während der Diabetes wegen Mangel an Insel-Hormon mager ist.

Mangel an Blutzucker steigerndem Hypophysen-Hormon: Niederer Blutzucker.

Besonders im nüchternen Zustand steht der Blutzucker tief, daher Schwächegefühl, während wir nach Zucker- und Adrenalin-Zufuhr einen starken Zuckeranstieg im Blut beobachten.

Ferner Überempfindlichkeit für Insulin.

## 15. Das Leber-Glykogen lösende Hormon

(Pro-heparin)

der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens**).

Dieses Hormon wirkt auch bei Tieren, die ihrer Nebennieren beraubt wurden, jedoch nur bei Vorhandensein der Leber. Es vermindert das Leber-Glykogen und ist ebenfalls ein Antagonist des Inselzellen-Hormons.

### Historisches.

1929 beobachteten Aron und Loeb bei Meerschweinchen nach Zufuhr von thyreotropem Hypophysen-Hormon (das voraus-

*) Bei basophilem Adenom (Cushing) finden wir den Blutzucker erhöht.
**) Dieses Hormon findet sich auch im Hypophysen-Hinterlappen.

sichtlich nicht vollständig rein war), eine Glykogen-Verarmung der Leber.

1934 fanden Anselmino und Hoffmann nach Zuckerzufuhr im Blut von Ratten ein Hormon, das eine direkte Wirkung auf die Freigabe des Leber-Glykogens hat und so fähig ist, den Glykogen-Gehalt der Leber stark herabzusetzen. Dieses Hormon erscheint 1/2 Stunde nach einer zuckerreichen Mahlzeit im Blut und erreicht seine maximale Wirkung in der 4. Stunde nach der Zuckergabe, um dann wieder zu verschwinden.

## Chemisches.

Das Hormon ist ziemlich hitzeresistent und in saurem und neutralem, aber nicht in alkalischem Milieu ultrafiltrierbar. Anselmino und Hoffmann konnten es bisher noch nicht vom corticotropen Hypophysen-Hormon trennen.

## Tierversuche.

Anselmino und Hoffmann fanden bei Diabetes mellitus konstant Glykogen lösendes Hormon im Blut.

Spritzten sie dieses Hormon Ratten ein, so konstatierten sie eine starke Verminderung des Leber-Glykogens, welches 3—5 Stunden nach der Injektion nur noch 1/10 der Norm betrug.

Um zu beweisen, dass es sich hier um ein Hypophysen-Hormon handelt, entfernten die zwei deutschen Forscher ihren Hunden die Hypophyse, was zur Folge hatte, dass nach Zucker-Zufuhr das Hormon im Blute nicht mehr zu finden war.

Anselmino und Hoffmann haben ferner mitgeteilt, dass 10 mg Hypophysen-Vorderlappen-Gewebe genügen, um bei der Ratte das Leber-Glykogen fast vollständig verschwinden zu lassen.

Nach Hypophysen-Vorderlappenverlust wird, wie Biasotti und Houssay berichten, die Intensität eines Pankreas-Diabetes gemildert und die Lebensdauer des pankreaslosen Hundes bis zu 10 Monaten verlängert. Der Zuckergehalt von Blut und Urin ist weniger hoch, aber die Insulin-Empfindlichkeit bleibt.

Umgekehrt verstärkt die Hypophyse einen Pankreas-Diabetes, und zwar tritt die Wirkung nur bei Vorhandensein der Leber in Erscheinung, auch bei Tieren, denen die Keimdrüsen, die Schilddrüse und selbst das Nebennieren-Mark fehlt. Es kann sich folglich nicht um eine Adrenalin-Ausschüttung durch Nebennieren-Mark anregendes Hypophysen-Hormon handeln.

### Beim Menschen.

Bei Diabetikern wurde im Blut ein Glykogen lösendes Hormon gefunden, das vom Hypophysen-Vorderlappen geliefert wird.

### Hypophysen-Vorderlappen und Eiweiss-Stoffwechsel.

## 16. Das Eiweiss in Zucker umwandelnde Hormon

des Hypophysen-Vorderlappens.

Dieses Hormon vermehrt den Blutzucker und seine Ausscheidung im Urin durch Umwandlung von Eiweiss in Zucker (Bickel) und vermindert den Säuregehalt des Magens, während Insulin die Zuckermenge im Blute senkt, gleichzeitig aber den Säuregehalt des Magens vermehrt.

### Historisches.

1932 beobachteten Biasetti und Houssay, dass bei Fehlen der Hypophyse eine Störung in der Umwandlung des Eiweiss in Kohlehydrate auftritt.

### Hypophysen-Vorderlappen und Fettstoffwechsel.

Die Hypophyse greift auch regulierend in den Fettstoffwechsel ein.

## 17. Das Blut-Fett reduzierende, Keton-Körper bildende und die Fettspeicherung in der Leber fördernde Hormon

der basophilen*) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Das ketogene Hormon**) senkt den Fettgehalt des Blutes (Anselmino, Hoffmann, Magistris) und steigert die Bildung von Azeton - Körpern im Blut und Harn. Nach reichlichem Fett-

---

*) Hormone, die sowohl im Vorderlappen als auch im Hinterlappen der Hypophyse vorkommen, stammen von den basophilen Zellen.

**) Nach Kerschbaum und Raab sind Fettstoffwechsel-Hormon: «Lipoitrin» und «ketogenes Hormon» zwei verschiedene Hormone.

genuss erscheint es im Blut, greift dort die neutralen Fette an, macht sie sauer und fördert die Ausscheidung der Keton-Körper im Urin. So nehmen nach Fettzufuhr und auch im Hungerzustand, in dem der Organismus seine eigenen Fette angreift, die Keton-Körper im Blute zu, während gleichzeitig die Leber fettreicher wird.

### Historisches.

1930 haben Burn und Ling gezeigt, dass Hypophysen-Vorderlappen-Präparate bei Ratten, die auf Butterdiät gehalten werden, die Azeton-Körper-Ausscheidung im Urin stark steigern (Ketonurie).

1931 gelang es Anselmino und Hoffmann, aus dem Hypophysen-Vorderlappen von Rindern einen alkalischen Extrakt zu gewinnen, der Tieren oder Menschen eingespritzt, eine Verminderung der Neutral-Fette und gleichzeitig eine starke Vermehrung der Azeton-Körper im Urin (Ketonurie) erzeugt, was von Boenheim, Heimann, Funk, Magistris und Zefirow bestätigt wurde.

### Chemisches.

Das Keton-Körper bildende Hormon ist in Wasser und verdünntem Alkohol, nicht aber in absolutem Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Es ist dialysierbar und ultrafiltrierbar (Magistris) und wird durch Hitze leicht zerstört (Magistris).

Es kann auch aus der Euglobulin-Fraktion des Serums gewonnen werden.

In Pulverform lässt es sich 2—3 Monate konservieren.

### Vorkommen.

Nach Magistris findet man das ketogene Hormon ausser im Hypophysen-Vorderlappen auch in kleinen Mengen im Hypophysen-Hinterlappen, in der Cerebrospinal-Flüssigkeit, der Thymus-Drüse, der Leber, in den Muskeln, sowie auch im Urin von Männern und Frauen.

### Tierversuche.

Rietti hat gezeigt, dass Hypophysektomie die Keton-Ausscheidung im Urin vermindert (nach Biasotti und Houssay besonders bei diabetischen Hunden).

Nach langer Zufuhr von Keton-Körper bildendem Hormon vermehrt sich bei der Ratte die Glykogen-Reserve in der Leber (Chianca), der Blutzucker sinkt, sowie der Grundumsatz und es treten auch bei diesem Hormon Anti-Hormone (Collip) auf.

**Hormonales.**

Das Keton-Körper bildende Hormon ist eng verbunden mit dem Schilddrüsen anregenden Hypophysen-Hormon, jedoch von ihm verschieden (Black, Collip, Thomson 1934), da es nicht über die Schilddrüse wirkt.

Es ist «ein eigenes Hormon» (Evans) und auch vom Blutzucker steigernden Hypophysen-Hormon verschieden (Anselmino, Collip, Hoffmann).

Kohlehydrat-Stoffwechsel-Hormone:
erhöhen den Fettgehalt des Blutes (Magistris), ohne die Blut-Keton-Körper zu vermehren, wirken antagonistisch auf die Inselzellen und vermindern das Leberglykogen.

Das Keton-Körper bildende Hormon dagegen:
vermindert den Fettgehalt des Blutes, vermehrt dabei die Blut-Keton-Körper, hat keine Wirkung auf die Inselzellen und greift das Leberglykogen nicht an.

Man kann also Leberglykogen und Blut-Keton-Körper unabhängig voneinander beeinflussen.

Dennoch finden wir bei Diabetes mellitus konstant ketogenes Hormon im Blut und diese fettoxydierende Funktion der Hypophyse ist wichtig zum Verständnis des Coma diabeticum und anderer Folgeerscheinungen der Azetonämie. Sie ist wahrscheinlich verantwortlich für die Diabetes-Azidose und das azetonämische Erbrechen.

**Überfluss an Blut-Fett reduzierendem, Keton-Körper bildendem Hormon.**

Bei Hyperemesis gravidarum, sowie bei azetonämischem Erbrechen im Kindesalter soll dieses Hormon im Blut vermehrt vorgefunden werden.

**Mangel an Blut-Fett reduzierendem, Keton-Körper bildendem Hormon**

bewirkt hochgradigen Fettreichtum des Blutes, besonders nach fetthaltiger Mahlzeit.

## 18. **Das Schlaf-Hormon** (Brom-Hormon)
der chromophoben Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

In der ganzen lebenden Natur finden wir den periodischen Schlaf. Tiere und Menschen verschlafen ungefähr ein Drittel ihres Lebens.

Die griechische Mythologie spricht vom Schlaf als dem Stiefbruder des Todes, und die Dichter aller Zeiten und aller Länder haben seine Wohltaten gepriesen.

Ein jeder kennt die körperliche und geistige Frische und das beglückende Kraftgefühl beim Erwachen nach einer herrlich durchschlafenen Nacht.

### Historisches.

1926 fanden Bernhardt und Ucko, dass sich die Hypophyse durch hohen Bromgehalt auszeichnet: 15—25 mg-%, während in anderen Organen nur 1—2 mg-% festzustellen ist.

1932 erkannten Bier und Zondek, dass der Hypophysen-Vorderlappen für die Regelung des Schlafes von grosser Bedeutung ist.

1934 transplantierte Niehans Hypophysen von Murmeltieren auf Menschen, die an schwerer Schlaflosigkeit litten.

Erklärungen des Schlafes.

Platon lehrte, dass der Schlaf entstehe, wenn die Seele den Körper verlasse, um bei ihrem Schöpfer neue Kräfte zu holen.

Nach der Ermüdungs-Theorie sollen sich zur Zeit des Wachseins durch Nerven und Muskelarbeit giftige Ermüdungsstoffe (somnifere Toxine) bilden, die vor der Erschöpfung den Organismus in einen Narkose-Zustand, den Schlaf versetzen und die allmählich wieder ausgeschieden werden. Bouchard behauptet, solche somnifere Stoffe im Morgen-Urin gefunden zu haben.

Gegen diese chemische Theorie spricht, dass phlegmatische Personen trotz Unterermüdung in der Regel gut und lange schlafen und man umgekehrt bei Überermüdung den Schlaf nicht finden kann, ferner die Tatsache, dass mitunter eine Erregung (Nachricht) den Schlaf plötzlich verscheuchen kann.

Eine italienische Schule lehrt:

Der Schlaf sei eine reflektorisch bedingte Blutarmut des Gehirns.

Dem widerspricht die Beobachtung an Patienten mit Schädeldefekten, dass sich im Schlaf im Gegenteil ein Blutandrang zum

Gehirn feststellen lässt. Auch das Gesicht ist im Schlafe meist leicht gerötet.

Nach einer Wiener Schule ist der Schlaf eine reflektorische Lähmung der Fortsätze gewisser Ganglienzellen. So wurde im Tierversuch nach Trepanation festgestellt, dass sich im Schlaf das Gehirn deutlich zurückzieht.

Kalzium-Stoffwechsel und Schlaf: Werden Hunde lange Zeit künstlich wachgehalten, so werden ihre Cerebrospinal-Flüssigkeit und ihr Blut arm an Kalzium und Natrium-Salzen. Während des Schlafes kommen diese Werte wieder zur Norm (Stern).

Die hormonale Erklärung des Schlafes: Nach Bier und Zondek enthält die Hypophyse ein bromhaltiges Hormon, das im Schlaf ausgeschüttet wird.

Verschiebung des Broms:

Unser Brom-Depot liegt im Hypophysen-Vorderlappen, dessen Bromgehalt zehnmal so gross wie der anderer Organe ist. Dieses Brom-Depot hat Beziehungen zum Schlaf.

Mit Injektion von 0,00025 gr. (dem vierten Teil eines Tausendstelgramms) «körpereigenem» Brom in den III. Ventrikel konnte Zondek einen Schlaf von mehr als 24 Stunden bewirken, was mit 20 mg. mineralischem Brom nicht möglich war.

Wenn man einen Hund mit Somnifen in tiefen Schlaf versetzt und ihn 48 Stunden später in seinem Schlaf tötet, so findet man nur noch Spuren von physiologischem Brom im Vorderlappen der Hypophyse, dafür reichlich Brom im 3. Ventrikel, in der Gegend des Tuber.

Bier und Zondek fanden im Tierversuch bei Hunden, dass das körpereigene Brom, um normalen Schlaf zu erzeugen, nach den hinteren Partien des 3. Ventrikels zum Schlafsteuerungs-Zentrum wandern muss, da wo sich der 3. Ventrikel zum Aquaeductus Sylvii verengt. Die Hypophyse wird zu dieser Zeit arm an Brom und behält nur noch ein Drittel bis ein Viertel ihres Bromgehaltes, um ihn nach dem Schlaf wieder aufzufüllen. Die liegende Position begünstigt diese Verschiebung. Beim Aufwachen soll das Brom wieder von der Medulla nach der Hypophyse wandern.

**Die Körperlage während des Schlafes:**
Meist schläft man liegend. Bei starker Ermüdung kann man auch stehend und sogar gehend einschlafen.

Vögel schlafen meist stehend, oft auf einem Fusse, aber auch Elefanten hat man stehend schlafen sehen.

In der Kälte kugelt sich der Körper möglichst zusammen.

**Schlaf und innere Organe:**
Schlaf ist Kontaktverlust mit der Aussenwelt, das Auge geschlossen, das Gehör ausgeschaltet.

Während des Schlafes wird Atmung und Puls langsamer, $CO_2$ ist vermehrt, die Magentätigkeit gehemmt, die Darmperistaltik vermindert.

Es ist daher nicht gut, unmittelbar vor dem Schlafengehen zu essen. Der Magen soll leer sein.

**Schlaf und Sinnesorgane:**
Störende Einflüsse von aussen werden während des Schlafes möglichst ferngehalten. Die Netzhaut des Auges wird durch das Lid vollständig verhängt, und das Gehör wird, je tiefer der Schlaf, desto mehr ausgeschaltet, selbst ein Donnerschlag braucht nicht zu wecken. Schmerzen werden nur unbestimmt empfunden.

**Schlaf und Psyche:**
Der tiefe Schlaf erwachsener Männer ist meist traumlos, während bei Frauen und Kindern, besonders bei Mädchen mit lebhafter Phantasie, Träume häufig sind und so auf eine gewisse Hirntätigkeit während des Schlafes hinweisen. Der alte Spruch: «Ein reines Gewissen ist ein gutes Ruhekissen» bewahrheitet sich nicht immer, wenn man hört, dass Mörder vor ihrer Hinrichtung ruhig schlafen können und noch geweckt werden müssen.

**Schlaf und Lebensdauer:**
Nach der Statistik von Wilson hatten von 350 Neunzigjährigen nur 23 während ihres Lebens verübergehend eine Periode mit gekürztem Schlaf. und nur bei 2 befand sich Schlaflosigkeit während mehrerer Jahre. Sie belegt zahlenmässig den Ausspruch Mossos: «Willst du lange leben, so sorge für einen guten Schlaf.»

**Schlaf und Wachsein:**
Die Zeit des Wachens wird vom Sympathikus beherrscht, die Zeit des Schlafens vom Parasympathikus.

Sympathiko-tonische Menschen haben somit ein minimales Schlafbedürfnis. Sie sind die Privilegierten, die früh aufstehen und spät zur Ruhe gehen und dabei trotzdem eine grosse Arbeitskraft entwickeln können.

Vago-tonische Menschen haben dagegen ein grosses Schlafbedürfnis. Von reichlichem Schlaf überwältigt, sind sie genötigt, abends vorzeitig ihre Arbeit einzustellen und können auch morgens nicht frühzeitig wieder ihrer Aufgabe nachgehen.

Mit Nebennieren-Rinden-Hormon können wir einen Patienten trotz Schlafbedürfnis wach erhalten, wie auch Reichtum an Schilddrüsen-Hormon einen Basedow-Kranken nicht zur Ruhe kommen lässt. Die Sekretion beider Hormone wird durch die basophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens angeregt, während die neutrophilen (chromophoben) Hypophysen-Zellen das Brom-Hormon spenden. Wir haben also einen Antagonismus zwischen zwei verschiedenen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen, der zu periodischem Wechsel zwischen Wachen und Schlafen führt.

Je nach dem Schlafbedürfnis lassen sich die Menschen in zwei Gruppen einteilen:

Die Kurzschläfer, die entweder wenig Brom-Hormon oder dann reichlich Nebennieren-Rinden-Hormon oder Schilddrüsen-Hormon sezernieren. Solche Patienten können aus Tätigkeitstrieb zwangsweise nicht zur Ruhe kommen, nicht das Bett aufsuchen, und einmal wach, halten sie es im Bett auch nicht mehr aus.

Die Langschläfer, die entweder reichlich Brom-Hormon oder dann wenig Nebennieren-Rinden-Hormon oder Schilddrüsen-Hormon bilden. Sie leiden an ausgesprochenem Schlafgefühl, «die immer Müden», für die das Aufstehen zu jeder Zeit eine Qual bedeutet. (Bei Mangel an Schilddrüsen-Hormon finden wir ein gleichzeitiges Schlummern auch des Geistes.)

Die Länge des periodischen Schlafes wird nicht nur individuell, sondern auch durch Alter und Rasse bedingt.

Die schwarze Rasse braucht mehr Schlaf als die gelbe oder die weisse, die Jugend mehr als das Alter.

Im Durchschnitt werden sieben Stunden Schlaf bemessen.

Wer seinen Schlaf willkürlich beschneidet und die Nacht zum Tage macht, wird die Erfahrung machen, dass er mehr Zeit verliert, um das Gleichgewicht in seinem Organismus wieder herzustellen, als er Überstunden gewonnen hat, denn die Natur lässt

sich nicht ungestraft betören. Umgekehrt begünstigt Trägheit die Fettansammlung, die sich ebenfalls ungünstig auswirkt.

Je nach dem Schlafbeginn, d.h. der Zeit der Wanderung des Brom-Hormons vom Hypophysen-Vorderlappen zum Schlafzentrum hin, teilen wir die Menschen ebenfalls in zwei Kategorien ein:

«Menschen des Morgens», die mit den meisten Tieren früh aufstehen und früh zur Ruhe gehen, und

«Menschen des Abends» oder der Nacht, die wie die Nachttiere spät zur Ruhe gehen und auch spät aufstehen. Es sind dies meist Intellektuelle, die sich Nachtarbeit angewöhnt haben, da sie sich besser konzentrieren können, wenn der Lärm des Tages vorüber ist.

Der tiefste Schlaf ist abends eine Stunde nach Einschlafen und morgens vor dem Erwachen.

Vermehrte Abgabe von Schlaf-Hormon. Schlafsucht.

Physiologisch ist:

Die Schlafsucht der Säuglinge,
das kurze Verdauungsschläfchen nach einer grösseren Mahlzeit,
das kompensatorische Ausschlafen nach langem Wachen,
die Schlafneigung bei Temperatur-Einflüssen und
raschem Wechsel der Höhendifferenz (Somnolenz bei Luftschiffern beim Niedergleiten).

Der Winterschlaf gewisser Tiere. Hier besteht eine stark verminderte Tätigkeit aller Funktionen mit Verlangsamung des Stoffwechsels.

Die Schlafsucht der Greise als Erschöpfungssymptom.

Das Brom-Hormon hat aber auch Beziehungen zur

Pathologie des Schlafes, z.B. bei
Adenomen der chromophoben Hypophysen-Zellen,
Blutarmut,
Gehirnerschütterung,
infektiösen Krankheiten wie Schlafkrankheit.

Die Schlafsucht der Nierenkranken mit urämischen Erscheinungen ist nicht durch eine Überfunktion der Bromdrüse, sondern durch eine Intoxikation bedingt.

Bei Narkolepsie (Gelineau) befällt der Schlaf den Patienten plötzlich, oft mitten in einer Unterhaltung, und dauert 1/2 bis 1 Stunde («sommeil d'éclipse»).

Schwab hat zwei Fälle beschrieben, bei denen Schlafsucht apoplektiform und mit Augenmuskelstörungen aufgetreten ist.

Die 28jährige Maschinenschreiberin Patricia Magiure in London schläft seit zwei Jahren ununterbrochen, wird künstlich ernährt, und ihre Glieder werden täglich eingerieben, um Muskelschwund zu verhindern.

Auch der Winterschlaf kann sich bei Menschen einstellen.

Der amerikanische Kaufmann Arthur Gerke (Wisconsin) schläft seit 26 Jahren von anfangs November bis zum Beginn des Frühlings seinen Winterschlaf. Er erwacht von Zeit zu Zeit, steht auf, bewegt sich, nimmt auch Nahrung zu sich, um dann wieder bis zu zehn Tagen zu schlafen.

## Behandlung.

Da Nebennieren-Rinden-Hormon als Antagonist des Brom-Hormons das Schlafbedürfnis herabsetzt, das Erwachen erleichtert und eine grössere morgendliche Arbeitsleistung schafft (gleichzeitig auch hypervagotonische Erscheinungen wie Aufstossen, Schwindel und Angstgefühl bekämpft), so ist es ein ausgezeichnetes Mittel im Kampf gegen eine Übersekretion der Bromdrüse.

So habe ich mit Nebennieren-Rinden-Überpflanzung sehr schöne Erfolge erzielt.

1933 implantierte ich einer Italienerin, die sich weder um Mann noch Kinder kümmerte, nicht mehr aufstehen wollte und tagelang im verdunkelten Zimmer lag, zwei Nebennieren (Schwein). Zur grossen Überraschung der Familie ist die Patientin vollständig geheilt. Beobachtungszeit: 5 Jahre.

## Mangel an Schlaf-Hormon. Schlaflosigkeit.

Physiologisch

zur Zeit der Brunst: Reizzustand des Nervensystems mit körperlicher und geistiger Unruhe, Beschleunigung des Stoffwechsels, sowie Stimmungsschwankungen.

Pathologisch

in der Übergangszeit:

Als Nietzsche seinen Schlaf verlor, sagte er, dass nur der die Wohltaten des Schlafes zu würdigen verstehe, der ihn verloren habe, und er schrieb an seine Schwester: «Seitdem ich nicht

schlafe, habe ich noch die letzte Lebensfreude verloren, ich sehne mich nach dem Schlaf und wäre es auch der ewige!»

Victor Hugo vergleicht die Schlaflosigkeit mit sternenlosen Nächten, und der unglückliche Dante, der auch an Schlaflosigkeit litt, bezeichnet die schlaflosen Nächte mit ihren stundenlangen Minuten als den Vorgeschmack der Hölle.

Der Bromgehalt der Hypophyse ist beim Mann grösser als bei der Frau, die 1/3 weniger hat.

Bei Frauen in der Übergangszeit sinkt der Bromgehalt des Hypophysen-Vorderlappens von normal 15 mg % auf durchschnittlich 5,13 mg % herab, was in enger Beziehung zu den nervösen und seelischen Störungen steht.

Nach dem 75. Lebensjahr: finden wir im Hypophysen-Vorderlappen bei beiden Geschlechtern nur noch Spuren von Brom, was die Schlaflosigkeit bei Greisen erklärt.

Bromgehalt bei manisch-depressiven Zuständen: Bei zirkulärem Irresein, das besonders häufig Frauen in den Wechseljahren betrifft, fanden Bier, Peraita, Retezeanu, Sacristan, Urechia und H. Zondek den Bromgehalt des Blutes 40 % tiefer als bei normalen Menschen.

### Völliger Verlust des Schlafes.

Nach Schädelschuss (Kriegsverletzung) konnte ein Ungar jahrelang nachts ruhen, aber keinen Schlaf mehr finden.

Nach Operation soll William Blackburn in Huddersfield (England) seit mehr als acht Jahren an völliger Schlaflosigkeit leiden.

Das Röntgenbild einer meiner Patientinnen, die mich wegen einer jahrlang andauernden Schlaflosigkeit um Rat fragte, zeigte eine deutliche Verkalkung in der Gegend des Schlafzentrums.

### Behandlung.

Die Tatsache, dass das Brom-Hormon in der Hypophyse tagsüber gebildet wird und während des Schlafes nur nach dem verlängerten Mark hin verschoben wird, lehrt uns, dass der Schlaf im Wachen und das Wachsein im Schlaf vorbereitet wird. Eine physiologisch richtige Behandlung der Schlaflosigkeit sollte daher nicht abends mit künstlichen Schlafmitteln oder gar Giften ein-

setzen, sondern tagsüber mit Gaben von organischem Brom.

Die Unzahl der sog. Schlafmittel haben, mit dem natürlichen Schlaf verglichen, nur einen sehr bescheidenen Wert, denn das wertvolle am Schlaf ist die Erholung der Hirnzellen. Die künstlichen Schlafmittel erwirken keine Erholung, sondern Betäubung bis zur Bewusstlosigkeit, d. h. Lähmung der ermüdeten Gehirnzellen. Hindern wir aber durch fortdauernde Zufuhr von künstlichen Schlafmitteln die Erholung der Grosshirnzellen, so schädigen wir das Leben dieser Zellen selbst. Der Patient erwacht aus einem künstlichen Schlaf wenig erfrischt und oft mit benommenem Kopf. Die häufige Umnebelung der Sinne kann zu Gedächtnisschwäche und zu einer Art medikamentösem Katzenjammer führen. Mit der Zeit werden auch die besten solchen Schlafmittel wirkungslos, sodass ihre Dosen gesteigert werden müssen, und darin liegt eine grosse Gefahr. Nicht nur, dass der Apotheker reich und der Patient arm wird, das Ende ist oft eine hartnäckige, kaum mehr zu beeinflussende Schlaflosigkeit, wenn nicht noch schwere Nebenerscheinungen (Chloralismus, Veronalismus usw.) dazukommen.

Die psychische Behandlung: Hat man sich überzeugt, dass keine anderen Krankheiten, wie z. B. Atmungsbehinderung durch adenoide Wucherungen oder Kropf, Herzfehler, Parasiten, chronische Konstipation, Leberkrankheiten, Sexualleiden die Schlaflosigkeit verursachen, so kann oft eine Erziehung zu vollkommener Geistesruhe Wunder wirken.

Luther sagte: «Wenn Sorgen und Kummer mich nicht schlafen liessen, so dachte ich, dass die Liebe Gottes täglich neu sei, und dieser Gedanke liess mich beruhigt und vertrauensvoll wie ein Kind einschlafen.

Nach Moleschott schläft man schnell ein, wenn man die Lichter im Gehirn löscht, die Türen darin schliesst und im Denken und Schaffen Feierabend macht.

Napoleon I. sagte: «Will ich schlafen, so schliesse ich sämtliche Fächer im Gehirn und — gute Nacht — ich schlafe».

Alles was uns tagsüber geplagt hat, muss aus unserem Gedankenkreis vor dem Einschlafen verbannt werden, um die Kobolde zu verscheuchen, die unsere Nachtruhe in grotesken Träumen stören.

Der Einfluss der Farben und Geräusche auf die Psyche und damit auf den Schlaf: Dunkle Farbe des Schlafzimmers kann bei empfindlichen Personen eine gedrückte Stimmung,

grelle Farbe Unruhe auslösen. Zarte Farbentöne, Dämmerlicht oder monotone Geräusche (das Ticken einer Uhr, Rauschen eines Baches) haben einschläfernde Wirkung, wie auch bei Kindern sanftes Zureden oder das leise Halten ihrer Hand. Kommt der Schlaf nicht, so lasse man sie langsam auf 100 zählen.

Diät, frische Luft und kühle Temperatur: Abends fasten oder wenig und frühzeitig essen. Fenster offen lassen. Decken warm aber nicht schwer. Unterlage nicht zu weich.

Massage des Kopfes und den grossen Halsgefässen entlang wurde mit Erfolg versucht, auch Vibrationsmassage.

Medizinische Endokrino-Therapie:
Zondek gewann Brom-Hormon als eiweissfreies, wässeriges und stark Brom haltiges Extrakt aus der Hypophyse.
Es wird voraussichtlich in Zukunft für die Gewinnung eines normalen Schlafes von Bedeutung sein.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Ich habe 1934 bei schwerer Schlaflosigkeit Transplantationen von Hypophysen-Vorderlappen von Murmeltieren unmittelbar vor ihrem Winterschlaf versucht und werde darüber später berichten.

# Hypophysen-Zwischenlappen.

Der Hypophysen-Zwischenlappen ist bei den verschiedenen Tierarten ungleich entwickelt:

Bei Säugetieren gut,
bei Vögeln wenig,
bei Kaulquappen noch nicht ausgebildet, dagegen
bei anthropoiden Affen wie
bei erwachsenen Menschen nicht mehr nachweisbar.

Beim Menschen finden wir im embryonalen Leben wie auch beim Neugeborenen zwischen dem Vorder- und Hinterlappen einen sezernierenden epithelialen Saum (Zwischenlappen), der sich dann immer weiter zurückbildet, sodass beim Erwachsenen Vorder- und Hinterlappen direkt aneinander grenzen und nur durch ein Lumen (Hypophysenspalte) voneinander getrennt sind.

Benda, Berblinger und Kraus zählen diesen epithelialen Saum zum Vorderlappen, da beide aus der Ratkeschen Tasche stammen.

Der sezernierende Saum enthält sowohl Inseln von chromophoben Hauptzellen, wie auch von chromophilen Zellen mit schwach basophilem Plasma.

## Die Farbstoff-Hormone (Intermedine)

## der neutrophilen oder Haupt-Zellen*) der Hypophyse.

Der Organismus verfügt über Pigmentzellen, die sich ausbreiten und zusammenziehen können und dadurch Farbveränderungen bedingen.

Wir unterscheiden:

| | | |
|---|---|---|
| Rote | Farbzellen: | Erythrophoren |
| Gelbgrüne | « | Xanthophoren |
| Schwarze | « | Melanophoren |
| Weisse | « | Leuko- oder Guanophoren |

Die Erythrophoren und die Melanophoren gehören als Zellart in die gleiche Gruppe.

*) R. Collin 1933.

## Historisches.

Die typischen Pigmentierungen während der Schwangerschaft, bei der die Hypophyse charakteristische morphologische Veränderungen zeigt, sind schon längst beobachtet worden.

1916 vermuteten Allen und Smith eine Einwirkung der Hypophyse bei der Ausbreitung der Schwarzzellen (Melanophoren), die Smith an Kaulquappen beobachtete.

Borberg hat die expandierende Wirkung beschrieben, die Pituitrin auf die Pigmentzellen des Frosches ausübt.

1919 demonstrierte Atwel, dass die Entfernung der Hypophyse bei Fröschen im Larvenstadium eine Zusammenziehung der Melanozyten auslöst.

1922 belichteten Hogben und Winton Frösche und stellten fest, dass ihre Melanophoren sich kontrahierten und die Tiere hell wurden. Spritzten sie nun hellen Fröschen Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte (Pituitrin, Pituglandol) in den Lymphsack, so konnten sie nach 3—10 Minuten eine Dunkelfärbung der Haut beobachten.

Swingle konnte bei normalen und hypophysenlosen Kaulquappen durch Implantation von Hinterlappengewebe oder nach Halten der Kaulquappen in Hinterlappen-Extrakten eine Dunkelfärbung der Tiere erzielen.

1924 stellte Abel ein Hypophysen-Hinterlappen-Extrakt dar, das nicht nur auf Gebärmutter und Blutdruck wirkte, sondern auch die schwarzen Pigmentzellen erweiterte, also Oxytocin, Vasopressin und Schwarz-Hormon enthielt, und

1928 isolierte Rowe einen Stoff aus dem Hypophysen-Hinterlappen, der antidiuretisch, Blutdruck steigernd und Schwarzzellen erweiternd wirkte, folglich neben Diurese hemmendem Hormon noch Vasopressin und Schwarz-Hormon enthielt.

Im gleichen Jahre fanden Krogh und McLean Schwarz-Hormon im tierischen Blut, Küstner im Blutserum von Eklampsie-Kranken und

1929 Erhardt im Mutterkuchen eklamptischer Frauen, nicht jedoch in der normalen Plazenta.

1931 wies Dietel Schwarz-Hormon im Blut und Urin und besonders reichlich in der Leber gesunder Männer und Frauen nach.

1932 stellten Kron und Zondek aus Azeton-Trockenpulver der Hypophyse das Intermedin dar.

1933 implantierte Niehans einem menschlichen Albino Hypophysen schwarzer Schafe.

## Chemisches.

Intermedin ist ein feines, amorphes, weisses, wasserlösliches Pulver. Die Lösung ist klar, farblos und eiweissfrei.

Intermedin ist auch in 50 % Alkohol löslich. Es ist kochbeständig und sehr resistent gegen Kälte, dafür äusserst empfindlich gegen ultraviolette Strahlen*), Mineralsäuren (HCl) und Natronlauge, wie auch gegen proteolytische Fermente. Durch Trypsin wird es vollständig und durch Pepsin zu rund 85 % vernichtet.

Darstellung des Intermedins als essigsaures Hypophysen-Extrakt:

Der Hypophysen-Zwischenlappen des Rindes wird mit dem Messer fein zerkleinert und das Azeton-Trockenpulver der Hypophyse mehrmals mit 1/4 % Essigsäure gekocht.

## Vorkommen.

Wir finden Farbstoff-Hormone in der Hypophyse von Kaltblütern: Fisch und Frosch, wie auch von Warmblütern: Rind und Mensch (Hogben, Wilton), und nach Froboese und Pick regelmässig beim Fötus**), beim Neugeborenen (60 P.E.) und beim Erwachsenen (4000—7000 P.E. pro Hypophyse), bei weissen Menschen wie bei Negern (Zondek).

Obschon die Farbstoff-Hormone in der ganzen Hypophyse nachweisbar sind, enthält doch der Mittellappen relativ am meisten Pigment-Hormone, und zwar pro Gramm gemessen 28mal soviel als der Vorderlappen und 6,7mal soviel als der Hinterlappen.

Daher nehmen auch heute alle Hormon-Forscher an, dass die Farbstoff-Hormone der Tiere im Zwischenlappen gebildet werden und von da nach dem Vorder- und Hinterlappen und durch den Stiel in den 3. Ventrikel diffundieren. In anderen Hirnteilen sind sie nicht nachweisbar,

---

*) Durch Bestrahlung mit der Quarzlampe (30 Minuten in 15 cm Abstand) werden 95 % des Intermedins zerstört, daher sind die Patienten während einer Behandlung vor ultraviolettem Licht zu schützen.

**) Snyder fand 1929 in der Hypophyse eines Schweine-Embryos Schwarz-Hormon.

Nach Angaben von Hogben und Winton enthält beim Rind der

| | |
|---|---|
| Vorderlappen | 2,850 P.E. pro Gramm |
| Hinterlappen | 12,000 P.E. pro Gramm |
| Stiel und der Boden des 3. Ventrikels nur | 30—60 P.E. pro Gramm |
| Mittellappen dagegen bis zu | 80,000 P.E. pro Gramm |

Bei Kaulquappen, Vögeln und Menschen, die keinen Mittellappen besitzen, werden sie in den Grenzgebieten zwischen Vorder- und Hinterlappen produziert.

Im Blut sind die Pigment-Hormone in ganz kleinen Quantitäten (Jores 1933), wo sie bei der Frau während der Menstruation von Collin und Drouet 1933 gefunden wurden, ferner im Serum von Graviden und in hohen Konzentrationen im Eklampsie-Serum (Dietel), was allerdings von B. Zondek bestritten wird. Auch in der Plazenta fand Zondek kein Intermedin.

Im Auge des Warmblüters finden wir zahlreiche Pigmentzellen und Jores hat 1933 daselbst auch Melanophoren ausbreitendes Hormon nachweisen können. Beim Menschen konnte durch Einträufeln des Hormons in das Auge eine Verkürzung der Adaptionszeit, beim Frosch eine Beschleunigung der Pigmentwanderung zur Dunkelstellung erzielt werden. Auch dies wird von B. Zondek bestritten, der ausserhalb des Gehirns im Organismus des gesunden und kranken Menschen kein Intermedin nachweisen konnte, auch nicht

im Urin, wo es normalerweise fehlt, wohl aber bei Frauen zur Zeit der monatlichen Regeln oder der Schwangerschaft, wie auch bei hypophysär bedingter Schilddrüsen-Überfunktion und gewissen Hypophysen-Tumoren ausgeschieden werden soll (Collin, Drouet und Florentin 1933).

In der Galle wurde es von Velde und Zondek nicht gefunden.

### Tierversuche.

Der Beweis, dass das Farbstoff-Hormon im Kopf gebildet wird, ergibt sich aus folgendem Tier-Experiment:

Wird ein Insekt enthauptet und ihm dann der Kopf eines Insektes von verschiedener Farbe aufgepflanzt, z. B. ein schwarzer Kopf auf einen grünen Rumpf oder umgekehrt, so nimmt das ganze Tier die Farbe des neuen Kopfes an.

Hypophysektomie bewirkt: ein Hellwerden der Tiere.

Bard und Lundstrom haben 1932 und später Hogben und May Selacien ihrer Hypophyse beraubt und beobachteten eine totale und definitive Entfärbung der Tiere in 24 Stunden.

Nach Hypophysen - Transplantationen*) oder Extrakt-Injektionen: Hochgradige Ausbreitung der Melanozyten der Haut normaler Tiere.

Ich verweise auf die Arbeiten von Bard, Hogben, Lundstrom, May, Veil u. a. m. Die Frösche wurden dunkelgrün bis schwarz.

Wird das Transplantat wieder entfernt, so verschwindet die Färbung in 24 Stunden wieder.

Gibt es verschiedene Farbstoff-Hormone, da sie nicht gleich reagieren?

Schon 1930 nahm Giersberg an, dass Melanophoren und Erythrophoren verschiedenen Hormonen gehorchen und

Jores und Lenssen glauben, dass die Melanophoren mehr dem Intermedin und die Erythrophoren mehr dem Prolan unterstehen.

Andere dagegen nehmen an, dass der Melanophoren-Stoff der Hypophyse in verschiedener Konzentration auch die Erythrophoren zur Ausbreitung bringt.

Nach Sulzberger**) gibt es zwei verschiedene, selbständige Hormone, die Farbzellen (Chromophoren) erweitern und so die weissen Zellen (Leuko- oder Guano-Phoren) verdrängen:

Das Rot-Hormon, das die roten Farbzellen (Erythrophoren) dehnt und

das Schwarz-Hormon, das die schwarzen Farbzellen (Melanophoren) ausbreitet und

wir haben vielleicht auch ein spezifisches Hormon, das die gelbgrünen Farbzellen (Xanthophoren) erweitert.

Fehlt Intermedin, so breiten sich nach Verne die Leukophoren aus.

Auffallend ist die Tatsache, dass
die Expansion der Melanophoren beim Frosch durch Lichtreiz,
die Expansion der Erythrophoren bei der Elritze dagegen nur durch den Sexualakt (Laichen) ausgelöst wird.

Jores und Lenssen fanden 1933, dass der Fisch stärker auf die saure Form und der Frosch mehr auf die alkalische Form des Hormons reagiert.

---

*) Homo- wie Hetero-Transplantaten.

**) Wie auch nach Brouha, Sainton und Simonnet.

Die zwei Hormone verhalten sich auch verschieden gegen Lichtwirkung:

Das saure Rotzellen-Hormon wird durch ultraviolette Strahlen sowie durch Blau-Licht abgebaut, während das alkalische Schwarzzellen-Hormon lichtresistenter ist.

Intermedin enthält somit beide oder eventuell mehrere Hormone, da es sämtliche Chromatophoren zur Ausdehnung bringt.

### Hormonales.

Die Wirkung ist genau dieselbe, ob die Farbstoffhormone Fröschen, Kröten, Schildkröten, Tauben, Hühnern, Enten, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Schweinen, Schafen, Ziegen, Ochsen, Pferden oder Menschen entnommen werden.

Mit dem Extrakt einer einzigen Frosch-Hypophyse kann man mehr als 50 Frösche dunkel färben (Hogben, Winton).

Die Färbung hält je nach der Dose 15 Minuten bis 2 Tage an.

Spritzt man einer Elritze Intermedin ein, so breiten sich die Erytrophoren und Melanophoren maximal aus, verzweigen sich, strecken sternförmig ihre Fortsätze aus und die Melanophoren wandern massenhaft in die Epidermis, wo sie eine Dunkelfärbung hervorrufen.

Wir sehen folglich Ausbreitung und Wanderung, aber auch Pigment-Produktion im Zytoplasma.

Auf die Pigment-Zelle hat das Pigment-Hormon eine doppelte Wirkung:
Eine prompte Ausbreitung der Melanozyten, die so eine maximale Fläche bedecken, und
eine langsame Wirkung auf die dendritischen Melanoblasten (Cellules rameuses) der Epidermis der Säugetiere.

Zondek fand beim Kaninchen 1—3 Stunden nach intravenöser Zufuhr grosser Intermedin-Mengen von letzterem nur noch Spuren im Blut und nichts mehr weder im Harn, noch Galle, noch Cerebrospinalflüssigkeit. Es wird also im Organismus sehr schnell aufgefressen, wahrscheinlich von der Nebennieren-Rinde*). Der Adrenalingehalt des Nebennieren-Markes wird dabei um etwa 20 % herabgesetzt.

Holmquist meldet 1934 bei Meerschweinchen nach Inter-

---

*) Jores hat 1933 mitgeteilt, dass Intermedin beim Meerschweinchen durch Hypertrophie der Rinde eine Vergrösserung der Nebennieren bewirkt, mit einer Gewichtszunahme von 25—80 %.

medin-Zufuhr eine Vergrösserung der Nebennieren mit Gewichtszunahme von 25—80 %, während ihr Adrenalingehalt abnahm.

Das Sichausbreiten oder Zusammenziehen der Melanozyten wird durch das Gegenspiel von Hypophyse und Nebennieren-Rinde geregelt, und zwar das Ausbreiten durch ein Hormon der Hauptzellen der Hypophyse, während die Pigment zerstörende Nebennieren-Rinde unter der Herrschaft der basophilen Hypophysen-Zellen steht.

## Hormon-Mengen.

Nach Zondek enthält die Hypophyse einer

| | | |
|---|---|---|
| Elritze | 7 P.E. | (Phoxinus-Einheiten) Intermedin |
| Frosch | 10 P.E. | « « |
| Huhn | 75 P.E. | « « |
| Kaninchen | 250 P.E. | « « |
| Affe | 1000 P.E. | « « |
| Hammel | 2500 P.E. | « « |
| Rind | 5000—6000 P.E. | « « |
| Mensch | 4000—7000 P.E. | « « |

Der Gehalt an Farbstoff-Hormonen einer Hypophyse ist nicht proportional ihrer Grösse, denn die dreimal schwerere Rinder-Hypophyse enthält nicht mehr von diesen Hormonen als die des Menschen.

Eine Schwangerschaft verändert die Hormon-Werte nicht, wohl aber gewisse Krankheiten.

Den niedrigsten Pigment-Hormonwert fand Zondek bei

perniziöser Anämie 1,400 P.E.*)

während hohe Werte bei

Urämie 10,000 P.E.
Leberkarzinom 12,000 P.E.
eunuchoidem Fettwuchs 13,000 P.E. gefunden wurden.

Ferner ergab die quantitative Untersuchung, dass sich aus der durch Intermedin rotgefärbten Bauch- und Brusthaut der Elritze zwei- bis viermal soviel Farbstoff extrahieren lässt als aus der entsprechenden weissen Haut der Kontrollfische.

---

*) Bei perniziöser Anämie wäre daher eine Farbstoff-Hormou-Behandlung oder Hypophysen-Mittellappen-Transplantation von kastrierten fetten Tieren zu versuchen.

## 19. Das saure Rot-Hormon

### der Hauptzellen, das die Erythrophoren ausbreitet.

### Tierversuche.

Bei gewissen Süsswasserfischen tritt zur Laichzeit eine purpurrote Färbung auf, die sich besonders an den Lippen, den Brust-, Bauch- und After-Flossen und ihren Ansatzstellen lokalisiert. Ferner eine gelbgrüne Färbung insbesondere am Übergang von Brust und Bauch zum Rücken. Die Fische schillern in ihrem «Hochzeitskleid».

Am schönsten tritt das Hochzeitskleid bei
Elritze (Phoxinus laevis) beiden Geschlechtes,
Bitterling (Rhodeus amarus),
Stichling (Gastrosteus), sowie bei gewissen
Warmwasserfischen (Makropoden) in Erscheinung.

Elritze:

Ihr Hochzeitskleid wird weder durch Keimdrüsen-Hormone noch Hypophysen-Prolane ausgelöst, spritzt man jedoch 0,1 $cm^3$ Intermedin ein, so tritt schon nach etwa einer Viertelstunde wie zur Zeit des Sexualakts eine stellenweise leuchtende Rot- und Gelbgrün-Färbung auf, die bis zu vier Stunden anhält. Minimal-Dosis für Rotfärbung = 1 Phoxinus-Einheit: P.E.

Legt man jedoch ein herausgeschnittenes Stück Brust- oder Bauch-Haut in eine Intermedin-Lösung, so findet keine Ausbreitung der Erythrophoren statt.

Bitterling:

Hier konnte das rote Hochzeitskleid experimentell nicht nur durch Intermedin, sondern auch durch männliches Keimdrüsen-Hormon*) und durch reines Hypophysen-Hormon A**) ausgelöst werden, ferner durch Leberextrakte, Cholin, Azetylcholin, Cantaridin, Ergotin, Strychnin, Yohimbin, nicht jedoch durch Belichtung (Glaser, Haempel 1931).

Stichling:

Bei diesem Fisch kann man die Erythrophoren mit Intermedin nur ganz unregelmässig beeinflussen.

---

*) Nur Sertoli-Zellen-Hormon, nicht aber Leydig-Zellen-Hormon.
**) Ohne Beimischung von Prolan B.

Makropoden:

Nach Intermedin, wie nach Injektion von männlichem Sexualhormon oder nach Yohimbin tritt hier eine leuchtend rote Querstreifung des ganzen Fisches mit Rötung der Schwanzflossen auf. Gleichzeitig färben sich die Zwischenräume intensiv schwarz.

Betta pugnax splendens:

Eine Intermedin-Injektion lässt diesen Fisch in allen Farben schillern.

Die Stärke der Rotfärbung ist von der zugeführten Hormon-Menge abhängig.

Eine minimale Rotfärbung erfolgt mit 1 P.E. Intermedin, führt man jedoch grosse Hormon-Mengen zu, so vermag das Intermedin sämtliche Chromatophoren zur Ausbreitung zu bringen. Die Purpurfärbung breitet sich dann weit über Brust und Bauch aus, daneben sehen wir gelbgrüne Stellen durch Expansion der Xantophoren und Partien starker Dunkelfärbung durch maximal erweiterte Melanophoren. Die Reaktion tritt etwa 1/2 Stunde nach der Injektion auf und kann statt 4 Stunden bis zu 24 Stunden bestehen bleiben.

## 20. Das alkalische Schwarz-Hormon

### der Hauptzellen, das die Melanophoren ausbreitet.

### Tierversuche.

Fische:

Auf dunklem Grund sezernieren gewisse Fische Schwarz-Hormon, das ihre Melanozyten ausbreitet, die sich dann bei hellem Untergrund wieder zusammenziehen.

Abelin zeigte, dass man mit Hypophysen - Hinterlappen - Extrakten bei der Elritze eine Ausbreitung der Melanophoren (Dunkelfärbung) auslösen kann.

Bei Makropoden sehen wir nach Intermedin-Injektion zwischen der roten Querstreifung eine intensive Schwarzfärbung.

Axolotl:

Entfernt man bei Froschlarven den epithelialen Teil der Hypophyse, so erfolgt ein vollständiger Farbenumschlag durch Kon-

traktion der Melanophoren und Ausbreitung der Leukophoren, so dass die Tiere silberhell werden.

Die nach Hypophysen-Verlust hell gewordenen Axolotln bleiben auch auf dunklem Hintergrund hell (Vilter 1933), da ihnen die Anpassungsfähigkeit verloren gegangen ist.

Bei albinotischen Axolotln treten nach Intermedin-Zufuhr zahlreiche schwarze Punkte auf, und Allen, Atwell, Smith und Swingle konnten bei normalen sowie bei hypophysenlosen Kaulquappen durch Hypophysen - Hinterlappen - Transplantation eine Dunkelfärbung der Tiere bekommen. Dasselbe auch durch Halten der Tiere in Wasser, dem sie Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte beimischten. Schwarz-Hormon wirkt also auch in Trinkwasser.

Frösche:

Der Frosch hat gelbgrüne und schwarze Farbstellen.

Die Grösse der Pigmentzellen ist von der Belichtung abhängig, die hier eine wichtige Rolle spielt.

Im Dämmerlicht vergrössern sich die schwarzen Farbzellen, strecken Fortsätze aus und bilden schliesslich Stern und Netzformen, so dass die Froschhaut dunkel wird.

Bei hellem Licht dagegen ziehen sich die schwarzen Farbzellen zusammen, und die Froschhaut wird hell.

Sitzt ein Frosch auf farbigem Untergrund, so zieht er seine pigmenthaltigen Zellen zusammen und wird hell, sitzt er dagegen auf dunklem Grund, so breitet er sie aus und wird dunkel.

Spritzt man hellen Fröschen mit zusammengeballten Farbzellen Intermedin ein oder überpflanzt man ihnen den Hypophysen-Zwischenlappen eines ausgewachsenen Frosches, so werden sie tief dunkel und bei grossen Dosen durch maximale Erweiterung der Melanophoren fast schwarz (Allen, Smith).

Dass diese Melanophoren-Reaktion von der Hypophyse abhängig ist, beweist die Tatsache, dass der hypophysenlose Frosch hell ist und hell bleibt, weil er seine Hautfarbe nicht mehr den Änderungen der Belichtung anpassen kann.

Ein Experiment, das die Natur selber machte, hat dies illustriert, und wurde von Bayer 1930 beschrieben. Unter einer aus Ungarn bezogenen Sendung von 70 Exkulenten befand sich ein Tier, das durch seine dauernd helle Färbung besonders auffiel. Selbst bei tagelangem Aufenthalt im Dunklen trat die Expansion der Melanophoren nicht auf. Bei der histologischen Untersuchung

der Hypophyse zeigte sich, dass bei diesem Tier der Zwischenlappen durch einen Parasiten zugrunde gegangen war.

Hobgen, Ilison, Loewe, Trendelenburg und Winton gelang die Schwarzfärbung von herausgeschnittenen Froschhautstückchen mit Hypophysen-Extrakten.

Spritzt man hypophysektomierten Fröschen 2,5 $cm^3$ Urin einer Frau mit fortgeschrittener Gravidität ein, so wird nach zwei Stunden zuerst die Rückenfläche dieser Frösche viel dunkler und dann entstehen dunkle Flecken einer maximalen Melanophoren-Expansion an der Bauchseite.

Die schwarzen Farbzellen werden bei Fröschen ausser durch Intermedin auch durch Curarin und Chinin (Trendelenburg), Azetylcholin, Cholin, Koffein und Paraldehyd (Ehrhardt), sowie durch saure*) Flüssigkeiten (Jores 1933), hypotonische Lösungen und oft auch durch destilliertes Wasser erweitert, durch hypertonische Lösungen dagegen zusammengezogen.

Man kann auch aus Hirn, Schilddrüsen, Nieren und besonders aus Leber vom Schwein und vom Menschen (Dietel) Extrakte gewinnen, die Melanozyten ausbreiten. Solche Extrakte haben mit dem Pigment-Hormon nichts zu tun.

Kröten:

Giusti und Houssay haben 1924 Kröten ihrer Hypophyse beraubt. Die Tiere verloren ihre dunkelgrüne Farbe und wurden durch Zusammenziehen der Melanophoren und Ausbreiten der Guanophoren hell, mit einem leichten grünlichen oder bläulichen Ton.

Krebse:

Im Sand der Nord- und Ostsee-Ufer lebt ein Krebs, die Sandgarnele, die ihr Farbenkleid dem Untergrund rasch anzupassen vermag. Die Sandgarnele ist auf hellem Grund hell, auf dunklem Grund dunkelfarbig. Verdeckt man ihr die Augen, damit sie nicht mehr wahrnehmen kann, dass sie sich vom Untergrund unterscheidet, so sezerniert sie kein Farbstoff-Hormon mehr. Spritzt man einem hellgefärbten Tier ein Paar Tropfen Blut eines Schwarztieres ein, so wird das Weisstier auch auf hellem Untergrund dunkel, d. h. seine dunkeln Farbzellen breiten sich aus.

---

*) Schon eine geringe Überschreitung des Neutralpunktes zum sauren hin kann eine Ausbreitung der Melanophoren bewirken.

Eidechsen:

Die Hypophyse ermöglicht auch den Eidechsen, ihr Farbkleid der Umgebung anzupassen (Dietel, Swingle).

### Beim Menschen

ist das Schwarz-Intermedin nach Höhensonnen-Bestrahlung im Blut vermehrt.

Wird es ins Auge von Menschen und Tieren eingeträufelt, so beschleunigt es die Dunkelanpassung durch Sehpurpur-Bildung, die umgekehrt durch Adrenalin gehemmt wird (Jores).

Ferner bedingt es die typischen Pigmentveränderungen des Körpers, wie wir sie besonders zur Zeit der Schwangerschaft sehen, während der die Hypophyse charakteristische morphologische Veränderungen zeigt.

Welche Rolle das Pigment im Völkerbewusstsein spielt, zeigt klar und deutlich die Rassenfrage. Die schwarzen, roten, gelben und weissen Völker der Erde werden in eine Farbenhierarchie eingeteilt, in welcher der Neger die niedrigste, der Nordamerikaner und Europäer die höchste Stufe verkörpern soll und innerhalb der weissen Rasse wiederum der blondhaarige Engländer und Nordländer an der Spitze stehen.

Tief im Unterbewusstsein der Völker ist weisse Haut und blondes Haar ein Symbol des Lichtes, des Tages, des Guten, schwarze Haut und rabenschwarzes Haar dagegen ein Symbol der Finsternis, der Nacht und des Bösen.

Weiss ist eine Glücksfarbe. So werden Engel hell, die Geister der Toten weiss und Opernhelden blond, Bösewichter jedoch dunkel und Teufel schwarz dargestellt.

### Überfluss an Schwarz-Hormon bewirkt Dunkelfärbung der Haut.

Physiologisch finden wir das Pigment-Hormon vermehrt:
bei Sonnenbestrahlung und deren Reflexwirkung im Schnee,
bei Schwangerschaft.

Pathologisch:
bei Kastrationsverfettung,
bei Urämie,
bei Addison'scher Krankheit*) und
bei Leberkrebs.

---

*) Wegen Insuffizienz der antagonistisch wirkenden Nebennieren-Rinde.

## Behandlung.

Da die Nebennieren-Rinde depigmentiert*), so sollte man versuchen, eine Überproduktion von Farbstoff-Hormon durch Cortin-Injektionen oder besser durch Nebennieren-Rinden-Transplantation zu beeinflussen.

## Mangel an Pigment-Hormon: Partieller Albinismus.

Bei vermindertem Schwarz-Intermedin finden wir gewisse Körperteile pigmentarm:

Kopfhaar, Augenbrauen und Wimpern haben eine gelbliche Farbe und auch die Iris wenig Pigment.

Das Ergrauen der Haare im Alter ist der Ausdruck einer progressiven Abnahme der Pigment-Hormon-Sekretion und wird durch die Veränderungen in der Hypophyse im Übergangsalter ausgelöst.

Auch bei perniziöser Anämie wurde das Pigment-Hormon vermindert vorgefunden.

Keimanlagen bewirken das gelegentliche Auftreten eines blauen Abschnittes in einer braunen Iris oder eines blonden Streifens im schwarzen Kopfhaar, und Harman berichtet von einer Familie, in der ein weisser Haarstrich während 6 Generationen auftrat.

Bei Vitiligo finden wir gewisse Partien der Haut entfärbt, und Watrin gelang es, durch lokale subkutane Injektionen von Hinterlappen-Extrakten, diese wieder zu pigmentieren.

## Ausfall an Schwarz-Hormon: Totaler Albinismus.

In der Tierwelt sind weisse Schnecken, Mäuse, Katzen, Hühner, Kaninchen, Bären und Pferde sehr häufig, bei andern Arten sind die Albinos selten.

Ein weisser Löwe mit roten Augen wurde bei Kasame (Rhodesia) erlegt, sein Fell ist im Museum in Salisbury, und ein weisses Nashorn wurde im Zululande getötet.

Bei totalem Albinismus des Menschen sind sämtliche Farbzellen führende Körperteile betroffen:

---

*) Das Nebennieren-Rinden-Hormon macht nicht nur hellfarbig, sondern auch widerstandsfähig. daher sind im Tierversuch weisse Kaninchen gegen Intoxikation widerstandsfähiger als dunkelfarbige.

Das Kopfhaar, die Augenbrauen und Wimpern sind silberweiss wie Greisenhaar, und die Iris, das an Pigmentzellen reichste Organ, erscheint rosa, da die Gefässe des ebenfalls sehr hellen Augenhintergrundes durchschimmern.

Symptome:
Lichtscheu, daher der Kopf gesenkt und die Augen verschlossen. Besonders das diffuse Tageslicht blendet die Patienten. Das Pupillenspiel ist bei der starken Lichtempfindlichkeit sehr lebhaft, die Pupille auch bei schwacher Beleuchtung meist sehr eng.

Totaler Albinismus ist beim Menschen selten, obschon das Fehlen jedes Farb-Gens, sei es des Schwarz, Braun, Gelb, Grau usw., einen Albinos in Erscheinung treten lassen kann.

Nach Guyénot kann es 32 verschiedene Typen von Albinos geben.

Albinismus kommt bei allen Völkern vor. Es gibt «weisse Chinesen und Japaner», «weisse Malaien», «weisse Indianer» und «weisse Neger».

Das neugeborene Negerkind sieht oft fast europäisch weiss aus, bis es nach einigen Wochen die dunkle Farbe seiner Eltern annimmt.

Im 18. Jahrhundert wurde ein weisser Neger von Südamerika an den Hof von Madrid gesandt, und Marie Antoinette hielt an ihrem Hof eine junge, teilweise albinotische Negerin.

Kürzlich wurde ein erwachsener weisser Neger namens Ismeand Dauphin, geboren in Jacmel (Haiti)) an der Nordwest-Universität in Chicago untersucht. Er stammte von reinrassigen Negern ab und war in seiner Jugend völlig schwarz. Da er an Asthma litt, gab ihm ein Zauberdoktor ein Bohnenkraut zu essen. Die Dosis war zu gross, er erkrankte und war während einer Woche blind (Hypophysen-Schwellung mit Druck auf die Sehnerven). Als er wieder gesund wurde, fing seine Haut an zu bleichen und war 4 Wochen später weiss und blieb vom Scheitel bis zur Sohle weiss.

In den meisten Fällen jedoch spielt bei totalem Albinismus die Erbanlage eine bestimmende Rolle; so finden wir nicht selten Albinismus bei Geschwistern.

An dieser Stelle möchte ich in Erinnerung rufen, dass alle Kinder aus einer Ehe einer Albinomutter und eines normal pigmentierten Vaters die Hautfarbe des Vaters aufweisen. Das Merkmal der Mutter schlummert aber in ihren Keimzellen. Wenn nun

diese Generation von Albino-Keimträgern wieder Albinos heiratet und Kinder bekommt, so wird die eine Hälfte ihrer Nachkommen Albinos, die andere Hälfte pigmentiert sein.

Kinder aus einer Ehe zwischen Europäern und Neger-Albinos sind Mulatten, denn das Farb-Gen des Schwarz ist dominierend.

**Behandlung.**

Man hat bisher geglaubt, dass der Albinismus als hereditäre Anlage nicht beeinflussbar sei, wie man dies auch bei anderen hereditären Krankheiten: Nanismus, Idiotie in Kropffamilien, hereditärer Diabetes, Haemophilie usw. annahm.

Heute sind die meisten Ärzte noch skeptisch, aber ihrer Sache nicht mehr ganz so sicher, hat doch Baur beobachtet, dass die Primula sinensis, die im Treibhaus bei 30°—35° «weiss» blüht, «rote» Blumen bekommt, wenn man sie in Temperaturen von 15°—20° hält, also durch äussern Einfluss!

Bis 1933 bestand die Behandlung des Albinismus im Schutz der Augen vor Licht durch Tragen dunkler Okklusivbrillen.

M e d i z i n i s c h e   E n d o k r i n o - T h e r a p i e :

I n t e r m e d i n :

Durch den Mund verabreichtes Intermedin hat beim Menschen keine Wirkung.

Bei subkutanen Einspritzungen empfiehlt B. Zondek Dosen von 0,1 $cm^3$ und gibt als Maximal-Einzeldose 0,3 $cm^3$ an. Tagesdosis: 1 $cm^3$ (600—1000 P.E.).

Intramuskuläre Injektionen sollen im Tierversuch weniger wirksam sein.

Dauer-Infusionen wurden von Zondek 1932 in den Laboratorien der Höchster Farbwerke (I. G. Farben) am Kaninchen ausgeführt: 50,000 P.E. in 8 Stunden.

Injektionen in die Blutbahn (1 $cm^3$ = 800 P.E.) haben im Tierversuch ausser einer Verminderung des Adrenalingehaltes der Nebennieren bei 20,000 P.E. keine unerwünschten Nebenwirkungen, auch hohe Dosen nicht, könnten also auch beim Menschen versucht werden.

B. Zondek führte einem Kaninchen 10,000 P.E. intravenös zu und entblutete eine Stunde später das Tier. Das Blut enthielt kein Intermedin, auch im Harn war keines zu finden.

Vor einer Bluttransfusion ist es ratsam, den Spender vorher der Sonnenbestrahlung auszusetzen.

Die medizinische Endokrino-Therapie hat bisher auch mit grossen Hormon-Mengen nur eine rasch vorübergehende Wirkung von maximal 24 Stunden erreicht. Die Versuche waren jedoch in anderer Richtung erfolgreicher:

Sulzberger bemerkte, dass Intermedin stark antidiuretisch wirkt und hat es 1928 mit gutem Erfolg bei Diabetes insipidus bei einem Patienten angewandt, der kein Vasopressin*) vertrug. (Täglich 1000 P. E. Intermedin.) Nur das Rot - Intermedin, nicht aber das Schwarz-Intermedin hat Einfluss auf die Diurese, möglicherweise ist der Wasser beeinflussende Stoff dem Intermedin nur beigemengt.

Zondek empfiehlt Dosen von 500 P.E. Intermedin 3—6mal täglich.

Intermedin hat eine günstige Wirkung auf die Polyurie ohne die Kochsalz-Ausscheidung zu ändern, während Pitressin, Vasopressin gleichzeitig auch die Kochsalz-Ausscheidung mobilisiert und erhöht.

Injektionen von Farbstoffen:

Die Zufuhr von künstlichen Farbstoffen wie Methylenblau, ist versucht worden. Sie färben Haut und Eingeweide, nicht aber die Iris albinotischer Ratten.

Injektionen von physiologischen Farbstoffen sind meines Wissens noch nicht versucht worden, was nachgeholt werden sollte. Der rote Farbstoff der Elritze ist in organischen Lösungsmitteln und in Chloroform besonders gut löslich (Zondek). Man legt am besten Hautstücke der Elritze einige Minuten in absoluten Alkohol, um sie wasserfrei zu machen und extrahiert dann das Rot mit Chloroform. Verabreicht man den Tieren vorher Farbstoff-Hormon, so geht der rote Farbstoff viel schneller in das Lösungsmittel über, und man kann auch aus der durch Intermedin rot gefärbten Bauch- und Brusthaut der Elritze 2—4mal soviel Farbstoff gewinnen, als aus der entsprechenden weissen Haut der Kontrollfische. Der Farbstoff selbst wird also durch das spezifische Hormon beeinflusst.

Es ist ja möglich, dass injizierte physiologische Farbstoffe von den Phagozyten rasch aufgefressen, fortgeschafft oder in der Nebennieren-Rinde vernichtet werden.

---

*) Vasopressin kann auf die Dauer toxisch wirken.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Anlegen von subkutanen Depots von mazerierten Hypophysen:

May und Veil injizierten 1937 einer hypophysektomierten Torpille 1/5 einer mazerierten Hypophyse einer anderen Torpille und bewirkten so eine Braunfärbung, die 3 Wochen andauerte.

Transplantation von Pigmentzellen:

Der Versuch, Pigmentzellen-Kulturen (Carrel) am besten aus der Haut von Addison-Kranken auf die Iris von Albinos zu überpflanzen, ist im Tierreich noch nicht gemacht worden. Es besteht natürlich die Gefahr, dass diese Zellen sich über den Rand der Iris hinaus vermehren und so die Pupille einengen oder gar verschliessen.

Drüsen-Transplantationen:

Die Hypophysen entnahm ich kastrierten, fetten, tiefschwarzen Tieren.

Am 19. September 1933 transplantierte ich einem 6 1/2jährigen Mädchen, das an totalem Albinismus litt, die Hypophysen von vier schwarzen Schafen. Das Kind konnte das Tageslicht nicht ertragen, war genötigt so schwarze Augengläser zu tragen, dass es die Gegenstände kaum erkennen konnte, und erlernte in der Blindenschule die Blindenschrift. Starker Nystagmus.

Am achten Tag nach der Implantation wurde eine leichte Blaufärbung der Iris im auffallenden Licht sichtbar.

Das Gutachten des Augenarztes lautete

vor der Operation:

> «Kompletter Albinismus, Iris transparent, die Muskelbündel ausgenommen.»

Nach der Operation:

> «Stärkere Koloration der Gesichtshaut, Transparenz der Iris herabgesetzt.» (23. X. 1933.)
>
> «Ich habe etwas Pigment in der Pigmentschicht der Iris vorgefunden.» (9. XII. 1933.)

Das sind bescheidene Anfänge, die jedoch für die Zukunft viel versprechen.

## Hypophysen-Hinterlappen
(Pars neuralis).

Der Hypophysen-Hinterlappen*), der nach Devraigne 18 % der ganzen Hypophyse ausmacht, bildet eigene Hormone**), enthält neben zahlreichen nicht sezernierenden Nervenzellen sehr verästelte Zellen, die von der Neuroglia stammen und reich an granuliertem Protoplasma sind.

Wir kennen zur Zeit an Hinterlappen-Hormonen, die nur dort sezerniert werden:

21. Ein Kontraktionen auslösendes Hormon mit Wirkung auf die Gebärmutter (Wehen auslösendes Hormon).
22. Ein Kontraktionen auslösendes Hormon mit Wirkung auf die glatten Muskelfasern der Bronchen, des Magens, des Darmes, der Gallenwege und der Harnwege, welches bisher von einer Vasopressin-Fraktion noch nicht völlig abgespalten werden konnte.
23. Ein den Kapillar-Tonus regulierendes, Blutdruck steigerndes Hormon, sog. «Kapillar-Hormon».
24. Ein Hormon mit Wasser zurückhaltender Wirkung, als Folge einer Förderung der Rückresorption von Wasser in den gewundenen Nierenkanälchen.
25. Ein den Milchsäurespiegel des Blutes steigerndes Hormon.

Ferner Hormone, welche durch Vorderlappen-Zellen, die in den Hinterlappen eingewandert sind, gebildet worden und welche wir folglich in beiden Hypophysen-Lappen vorfinden:

Ein Milchsekretion steigerndes Hormon.
Ein die Blutplättchen - Bildung förderndes «Koagulations»-Hormon.
Ein das Blutfett reduzierendes und die Fettspeicherung in der Leber förderndes Hormon.
Ein Erythrophoren ausbreitendes Pigment-Hormon.
Ein Melanophoren ausbreitendes Pigment-Hormon.

Diese Hormone treten direkt durch die von Fielding und Popa 1933 beschriebenen Blutgefässe in den Kreislauf (Wislocki 1937) oder wandern durch den Hypophysen-Stiel nach dem dritten Ventrikel, wo sie mit Zentren in Berührung kommen, die Stoff-

---

*) Der Hypophysen-Hinterlappen fehlt bei Fischen.
**) Nach Berblinger bildet die Neurohypophyse selbst keine Hormone, sondern speichert sie nur.

wechselvorgänge, Wärme und Wasser regulieren. Sie sind auch im Lumbalpunktat nachweisbar. Da bei krankhaften Prozessen des dritten Ventrikels Hinterlappen-Extrakte (z. B. Pituitrin) nicht mehr wirken, so nehmen wir an, dass der Angriffspunkt dieser Hormone im dritten Ventrikel liegt.

Die Untersuchungen von Cushing lassen vermuten, dass der Hypophysen-Hinterlappen ebenso spezifisch auf das parasympathische Nervensystem wirkt, wie die Nebenniere auf das sympathische System.

## Historisches.

1894 entdeckten Oliver Schäfer und Vincent, dass Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte, wie Adrenalin, blutdrucksteigernd wirken, und zwar durch direkte Reizung des Herzmuskels und der glatten Muskeln der Blutgefässe.

1906 erforschte Dale den Einfluss des Hypophysen-Hinterlappen-Extraktes auf die glatten Muskelfasern der arbeitenden graviden Gebärmutter.

1929 implantierte Niehans Hypophysen-Hinterlappen einem Patienten mit Diabetes insipidus.

Gesamt-Extrakte des Hypophysen-Hinterlappens.

1910 wiesen Cushing und Goetsch ein Hinterlappen-Hormon nach, das den Blutdruck steigert, den Darm kontrahiert und antidiuretisch wirkt.

1923 haben Abel, Geiling und Rouillier ein Titrat isoliert, das vasopressorische, oxytoxische und antidiuretische Wirkung hatte.

1924 fand Trendelenburg ein Hormon von solcher Wirkung im Liquor cerebrospinalis.

Gesamt-Extrakte des Hypophysen-Hinterlappens sind: Glanduitrin, Pituisan, Pituitrin, Pituglandol.

1928 zerlegten Kamm und dann auch Aldrich, Bugbee, Grote und Rowe Hinterlappen-Extrakte in zwei Fraktionen:

1. ein Hormon, das Kontraktionen der Gebärmutter auslöst (Oxytocin, Orastin, Pitozin),
2. ein Hormon mit Blutdruck steigernden, Darm kontrahierenden und antidiuretischen Eigenschaften (Pitressin, Tonephin, Vasopressin).

Hypophysen-Hinterlappen-Pulver sind nach Vögtlin-Einheiten standardisiert.

### Histologisches.

Der Hypophysen-Hinterlappen besteht wie der Stiel aus grossen neuroglia-artigen Zellen mit viel Protoplasma und zahlreichen Ausläufern, Nervenfasern.

Ferner verlaufen sowohl im Vorder- wie im Hinterlappen sympathische Nerven aus dem Plexus caroticus.

Im Gegensatz zum Vorderlappen zeigen Mittel- und Hinterlappen eine sehr geringe Gefässversorgung.

### Chemisches.

Meist wird frisches Hinterlappen-Gewebe von Rindern ausgezogen und das Extrakt durch Entwässern mit Azeton und und Trocknen in ein Trockenpulver umgewandelt.

### Hormonales.

Neben Hormonen, die wir nur im Hinterlappen gewinnen können, sezerniert der Hinterlappen auch Hormone, die wir im Vorderlappen vorfinden und die von Zellen geliefert werden, die von dort in den Hinterlappen eingewandert sind.

### A. Sogenannte reine Hinterlappen-Hormone.

Sie wirken nach Frankl-Hochwart und Fröhlich direkt ohne Intervention des Nervensystems hauptsächlich auf Gebärmutter, Darm, Blase und Nieren.

## 21. Das Kontraktion der Gebärmutter (Wehen) auslösende Hormon.

Es tritt normalerweise bei der Geburt in Funktion.

### Historisches.

1906 beobachtete Dale, dass Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte die glatten Muskelfasern der Gebärmutter kontrahieren, ihren Tonus heben und eine spastische, tetanieartige Kontraktion des Organes auslösen.

### Tierversuche.

Auffallend ist die Tatsache, dass sich auch bei Tieren, die ihres Hypophysen-Hinterlappens beraubt worden sind, das Austragen der Jungen und die Geburt normal vollzieht (Smith).

W i r k u n g d e s H o r m o n s.

Das Oxytocin ist in ausserordentlich kleinen Mengen wirksam, eine Verdünnung von 1 : 15 Millionen macht sich schon bemerkbar.

Seine Wirkung variiert je nach der Tierart, der Phase des Menstruations- oder Brunstzyklus, dem Zustand der Gebärmutter (ob sie eine Frucht enthält oder nicht) und dem Stadium der Schwangerschaft: Frühstadium, Spätstadium, Geburt, Puerperium.

### Die menschliche Gebärmutter

reagiert in der ersten Hälfte der Schwangerschaft wegen der hemmenden Wirkung des Gelbdrüsen-Hormons nicht auf das Kontraktionen auslösende Hinterlappen-Hormon, es sei denn, dass starke Dosen Follikel-Hormon eingespritzt werden. Dann erfolgt eine starke Hinterlappen-Hormon-Ausschüttung und damit Wehen und künstlicher Abort.

In den späteren Schwangerschaftsstadien wird die Gebärmutter mit dem steigenden Follikel-Hormon-Gehalt des Organismus immer empfindlicher auf das Kontraktionen auslösende Hinterlappen-Hormon.

Während der Geburt reagiert sie prompt und kräftig auf das Hormon, welches die Austreibung fördert.

Im Puerperium verliert die Gebärmutter wieder ihre Reaktionsfähigkeit.

P h y s i o l o g i s c h e r w e i s e

wird dieses Hormon während des Geburtsaktes sezerniert, beschleunigt die Gebärmutter-Kontraktionen, macht sie wirksamer und bewirkt so die Ausstossung der Frucht.

Das Wehen erzeugende Hormon wird von den ultravioletten Strahlen des Sonnenlichts rasch zerstört, deshalb beginnen die Wehen meist in später Nachtzeit, und dauert auch die Schwangerschaft im Sommer eine Woche länger als im Winter.

### Behandlung.

Hormon-Zufuhr regt die Gebärmutter im nicht graviden, wie im graviden Zustand an. Auf die Eileiter hat sie keine Wirkung (Grunn), wohl aber auf die Scheiden-Muskulatur.

Am Ende der Schwangerschaft zeigt die Uterus-Muskulatur nach geringen Dosen mächtige wehenartige Zusammenziehungen und nach stärkeren Dosen tonische Kontraktionen (Uteruskrampf), die manchmal eine Viertelstunde und mehr anhalten.

Die Geburtshelfer verwenden das Hormon hauptsächlich:

zur Einleitung der Wehentätigkeit,
bei Wehenschwäche, wenn kein mechanisches Hindernis den Ausgang versperrt,
bei Nachgeburts-Blutungen infolge Gebärmutter-Atonie,
zur Vervollständigung eines inkompletten Abortes und
zur Ausstossung der Plazenta.

Ferner als Schutzmassnahme
bei Abortsausräumungen mit Perforations-Gefahr und
bei Kaiserschnitt-Blutungen.

Wir dürfen nicht systematisch die Zeit der Austreibung kürzen. Injektionen bei Hypertonie der Gebärmutter können zu Spasmen und Uterus-Rupturen führen, die den Tod eines geburtsfähigen Kindes zur Folge haben.

Präparate: Gynophysin, Hypophamin, Oxytocin, Orastin, Pitocin, Pitupartin, die am überlebenden virginellen Meerschweinchen-Uterus nach Vögtlin-Einheiten geprüft werden.

Orale Verabreichung hat keinen Erfolg, daher hauptsächlich subkutane oder intramuskuläre, selten intravenöse Injektionen.

Eine Dosis von 5 internationalen Einheiten kann wiederholt werden, da weder Akkumulation noch Gewöhnung besteht.

## 22. Hormon mit Kontraktionswirkung auf die glatten Muskelzellen

**der Pupille, der Bronchien, der Milchdrüsen, des Magens, des Darmes, der Gallenwege, der Harnblase und der Ureteren.**

Dieses Hormon reizt im allgemeinen die glatten Muskelzellen und hat einen ausgedehnten Wirkungskreis, da mit Ausnahme der willkürlichen Muskulatur und des Herzens alle Bewegungen auf der Tätigkeit der glatten Muskulatur beruhen.

Vielleicht hängt die normale Darmtätigkeit von einer stetigen Hypophysen-Hinterlappen-Sekretion ab.

Adrenalin, das primär am sympathischen System angreift, wirkt auf den Darm hemmend, während Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte, die im allgemeinen alle glatten Muskelzellen unabhängig von ihrer Nervenversorgung reizen, auch die Darmtätigkeit anregen.

Indikationen:

In der Augenheilkunde,
bei Asthma bronchiale*) (Hallion),
bei Trägheit der Magen- oder Darm-Muskulatur zur Anregung der Peristaltik, zur Bekämpfung des Tympanismus, bei postoperativen Darmlähmungen**) und bei Konstipation (Hallion),
bei Schwäche der Gallenblasen- (Callegari, Chiray, Le Bon) oder Blasen-Muskulatur (Urin-Retentionen nach Operationen oder nach Geburt.

Kontra-Indikationen:

Blasensteine, Prostatasteine und besonders Gallensteine wegen Perforationsgefahr.

Ein Hormon mit reiner Kontraktions-Wirkung auf die glatte Muskulatur ist noch nicht isoliert, die in Frage kommenden Hinterlappen-Extrakte: Pitressin, Tonephin, Vasopressin wirken gleichzeitig auch blutdrucksteigernd und hemmen die Wasserausschei-

---

*) Bei Bronchial-Krampf: Pituitrin mit Adrenalin kombiniert = Asthmolysin, Sanasthmin.

**) Mehrmals täglich 10 Einheiten Pitressin subkutan oder intramuskulär.

dung. Es kommt somit zu einem Übereinandergreifen der physiologischen Wirkungen. Wir werden die Präparate später einzeln besprechen. Sie werden am isolierten Meerschweinchen-Dickdarm nach Vögtlin-Einheiten geprüft.

## 23. Das Blutdruck steigernde Hormon „Kapillar-Hormon"

**der basophilen Zellen im Hypophysen-Hinterlappen.**

Das Kapillar-Hormon ist möglicherweise ein wirksamer Regulator des Austausches der Stoffwechselprodukte zwischen Blut und Geweben und hat auch eine renale Funktion (Geiling).

### Tierversuche.

Das Blutdruck steigernde Hormon wurde von Blanchard und Simonnet an Katzen ausprobiert.

Da die Wirkung auch bei narkotisierten und hirnlosen Tieren in Erscheinung tritt, wird sie nicht zentral ausgelöst.

Man beobachtet eine Tonisierung der kleinen Arterien, Venen und Kapillaren, während sich die grösseren Arterien erweitern.

Schon nach 10—20 Minuten stellt sich durch Kapillaren-Kontraktion eine auffallende Blässe der Haut ein. Der arterielle Blutdruck steigt*), während der Blutdruck im Lungenkreislauf sinkt.

Atmung und Puls**) sind verlangsamt und die Sauerstoff-Aufnahme vermindert.

Starke Dosen geben vorerst einen kurzen Abfall des arteriellen Blutdrucks als Folge einer Vasokonstriktion der Koronar-Gefässe des Herzens (Melville), dann folgt die Erhöhung.

Die hochgradigste Gefässkontraktion erfolgt im Bereich des Splanchnikus.

Wie Krogh und Rehberg gezeigt haben, bewirkt Hypophysen-Hinterlappen - Extrakt die Kontraktion der Rouget'schen Zellen. Das lässt den Schluss zu, dass der Hypophyse bei der Regulation des Kapillartonus eine wichtige Rolle zukommt.

---

*) Der Anstieg des Blutdrucks ist nicht so hoch wie nach Adrenalin-Injektion, dafür von längerer Dauer.

**) Im Gegensatz zu Adrenalin, das den Puls beschleunigt.

### Beim Menschen

erhöht das Hormon den arteriellen Blutdruck und verursacht Blässe, Verlangsamung des Pulses und der Atmung mit verminderter Sauerstoff-Aufnahme.

### Überfluss an Blutdruck steigerndem Hormon: Arterieller Überdruck (Cushing).

1933 fand Cushing bei der Autopsie von mehreren Patienten mit arteriellem Überdruck eine starke Einwanderung basophiler Zellen (massive Basophilie) in den Hinterlappen mit oder ohne basophilem Adenom der mittleren Hypophysen-Partien.

Im Blute wurde Pitressin nachgewiesen.

Kylin fand im Urin von Patienten mit hohem artierellem Blutdruck Plazentar-Hormon A.

### Behandlung.

Drouet meldet, dass Radio-Therapie der Hypophyse in zwei Fällen von Überdruck mit Veränderungen im Gesichtsfeld Besserung brachte.

### Mangel an Blutdruck steigerndem Hormon: Arterieller Unterdruck mit Ödemen wegen Kapillargefäss-Erweiterung.

### Behandlung.

Präparate*): Hypophamin $\beta$, Pitressin, Tonephin, Vasophysin, Vasopressin.

Sie werden bei Hund und Katze im Blutdruckversuch nach Vögtlin-Einheiten geprüft.

Per os sind sie wirkungslos. Intravenös werden 20—40 internationale Einheiten langsam eingespritzt.

Wir verwenden sie zur Steigerung des arteriellen Blutdrucks durch Kapillargefäss - Verengerung und zur Bekämpfung von Ödemen.

Bei Lungenblutungen wirkt das Hormon durch Herabsetzung des Blutdrucks im Lungenkreislauf.

---

*) Hypophysin, Pituglandol, Pituitrin, Pitusol haben sowohl Blutdruck erhöhende als auch Wehen erregende Wirkung.

## 24. Hormon mit Wasser zurückhaltender Wirkung und regelndem Einfluss auf den Salz-Stoffwechsel und die Konzentrations-Leistung der Niere.

(antidiuretisches Hormon*)

Es ist mit der Vasopressin-Fraktion eng verbunden.

### Historisches.

1892 löste Claude Bernard durch Stich in den 4. Ventrikel eine Polyurie aus.

1901 erkannte Vassale die hemmende Wirkung des Hypophysen-Hinterlappens auf die Harnausscheidung.

1913 wurde der unstillbare Durst des Diabetes insipidus zum erstenmal von Van den Velden mit Hinterlappen-Präparaten behandelt.

1925 bewiesen Starling und Vernay durch Experimente auf isolierten Nieren, dass dieses Hormon die Wasser-Resorption auf dem Niveau der tubuli verstärkt.

1929 implantierte Niehans einem Patienten mit Diabetes insipidus Hypophysen-Hinterlappen.

### Tierversuche.

Pasquali hat an Batraciern gezeigt, dass die Hypophyse die Regulierung der Wasserausscheidung der Nieren beherrscht.

Brull und Verney bewiesen, dass bei Mammiferen ein Hypophysen-Hormon ins Blut übertritt, das Diurese regelt.

Der Verlust der Hypophyse bewirkt einen Diabetes insipidus («Polyuria hypophyseo-priva»).

Cushing gelang es, durch Hypophysektomie auch ohne Verletzung des Tuber eine experimentelle Polyurie auszulösen.

---

*) Das Diurese hemmende Hormon soll auch vom Vorderlappen (Downes, Richards) und den mittleren Hypophysen-Partien (Krohn, Zondek) sezerniert werden. Sulzberger gibt an, dass das Intermedin eine stark antidiuretische Wirkung hat, ohne dabei den arteriellen Blutdruck und die glatte Muskulatur zu beeinflussen.

Während das Wachstums-Hormon der eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen die Diurese vermehrt, soll das Diurese hemmende Extrakt aus den basophilen Zellen einer Ochsen-Hypophyse weder gonadotrope noch thyreotrope noch vasotensive Elemente noch Intermedin enthalten.

Auch Biedl und Marañon erkannten die wichtige Rolle des Hypophysen-Hinterlappens im Wasser-Gleichgewicht der Gewebe, während Camus und Roussy das polyurische Zentrum im Tuber suchten und durch Verletzung des Tuber eine permanente Polyurie hervorriefen.

Eine Verhinderung des Hormonabflusses nach dem 3. Ventrikel hat denselben Effekt:

Maddoc quetschte an Hunden den Hypophysen-Stiel und beobachtete eine vermehrte Wasserausscheidung (Polyurie), die in einem Fall über zwei Jahre andauerte.

Brull und Compère melden, dass das Blut eines hypophysenlosen Tieres Polyurie bewirkt, während das Blut eines normalen Tieres eine verstärkte Wasserausscheidung stoppt. Dies wurde von Bouckaert, Brouha und Heymans bestätigt.

Hypophyse und Tuber sind eng verbunden, so kann ein Diabetes insipidus sowohl durch Veränderungen des Hypophysen-Hinterlappen wie auch des Tuber ausgelöst werden.

Der Angriffspunkt des Hormons liegt

nach Koref, Melitor, Pick zentral (Diurese-Zentrum),

nach Eichholtz, Starling hat das Hormon eine unmittelbare Wirkung auf die Nieren, da es auch auf die isolierte Niere wirkt.

Verney ist der Ansicht, dass die Nieren unter konstanter hormonaler Kontrolle stehen, während nach Koref, Kugel, Mautner die Diurese-Hemmung im Schlafe fehlt.

Modrakowski glaubt an eine hormonale Beeinflussung des Flüssigkeits-Austausches zwischen Blut und Geweben*). Sowohl die Wasseraufnahme der Muskulatur (Glass), als auch die des Darmes (Heller, Smirk) und der Haut (Freedmann, Gereb, Kiss, Laszlo, Steggerda) stehen unter dem Einfluss des Hinterlappens.

Eine natürliche, wie auch eine künstlich hervorgerufene Diurese wird gehemmt (Frank, Ross, Stehle).

Ausser dem Wasser-Stoffwechsel untersteht auch der Salz-Stoffwechsel der Niere diesem Hinterlappen-Hormon.

---

*) Die Wasser-Aufnahme der Gewebe kann bis zur Ödem-Bildung gehen. Die Wasserreserven des Körpers sind:
die Zellflüssigkeit,
das lakunäre Wasser in den Zellspalten, Organzwischenräumen oder serösen Körperhöhlen,
das zirkulierende Wasser in den Blutgefässen und Wasserbehältern.

So vermindert es nicht nur die Urin-Menge, sondern hebt gleichzeitig ihre Konzentration, die normalerweise 1,015 nicht überschreiten soll (Ucko).

### Überfluss an Diurese hemmendem Hormon

führt nach kurzer diuretischer Wirkung (durch Hyperämie der Nieren) zu langandauernder Hemmung der Wasserausscheidung der Nieren (Oligurie). Gleichzeitig wird der Urin konzentriert und enthält mehr Kalzium, Magnesium, Reststickstoff und besonders mehr Chlor. Die Wasserretention wird bewirkt durch eine vermehrte Wasser-Reabsorption bestimmter Zellen der Tubuli der Nieren (Burgess, Harvey, Marshall 1933) und führt zu Ödem-Bildung.

### Behandlung.

Als Antagonisten des Antidiurese-Hormons sind bekannt: Das Schilddrüsen anregende Hypophysen - Vorderlappen - Hormon, das Thyroxin der Schilddrüse, wie auch Theobromin (ein Purinkörper).

Eine Kombination von Thyroxin und Theobromin bewirkt starken Wasserverlust und wird bei Ödemen und oft auch bei Entfettungskuren verwendet.

Versuche mit Blut hypophysenloser Tiere (Brull, Compère) wurden meines Wissens bisher noch nicht gemacht.

### Mangel an Diurese hemmendem Hormon verursacht Diabetes insipidus (Harnruhr).

Die echte Harnruhr beginnt meist in jugendlichem oder mittlerem Alter, und kommt mehr bei Männern als bei Frauen vor.

Sie kann plötzlich nach einer Gemütsbewegung oder Trauma auftreten, oder langsam, allmählich, z. B. bei Syphilis, oder auch vorübergehend während einer Schwangerschaft.

Meist ist der Hypophysen-Hinterlappen erkrankt, es sind aber auch Fälle beschrieben worden, bei denen die Hypophyse normal erschien, dafür Geschwülste an der Hirnbasis, speziell am Tuber cinereum gefunden wurden.

Symptome:

Die Kranken scheiden ausserordentlich grosse Mengen Urin aus, nachts oft mehr wie tags, bis zu 20 und 30 Liter pro 24 Stunden.

Gleichzeitig quälender Durst und starkes Bedürfnis, besonders nachts, Wasser aufzunehmen (Polydipsie) bis zu 40 Liter pro 24 Stunden. Trotzdem bleiben Haut und Zunge trocken, und die Patienten kommen nicht zum Schwitzen.

Der Kreislauf leidet auffallenderweise nicht durch diese enorme Flüssigkeitsbelastung. Keine Herzhypertrophie. Auch Blutbefund, Appetit und Stuhl sind normal.

Im Gegensatz zur Schrumpfniere, wo auch Konzentrationsstörungen bestehen, sind die Nieren bei Diabetes insipidus intakt, was auf eine zentral bedingte Störung der Nierenfunktion hinweist.

Der Urin ist stets hell, wasserklar, schwach sauer oder neutral, stark verdünnt und hat deshalb ein sehr niedriges spezifisches Gewicht (zwischen 1001—1004). Er enthält weder Zucker noch Eiweiss, ist in seiner Zusammensetzung normal und zeigt kein pathologisches Sediment.

Man erblickt das Wesen des Diabetes insipidus in einer Unfähigkeit der Nieren, einen höher konzentrierten Harn abzusondern. Die Patienten bedürfen daher zur Ausscheidung zugeführter Salzmengen mehr Flüssigkeit.

Wird dem Kranken Wasser entzogen, so leidet er an quälendem Durst und Trockenheit von Mund und Rachen, die Urinausscheidung wird mangelhaft und die harnfähigen Stoffe: Chloride, Bikarbonate und basische Äquivalente (Mainzer) steigen im Blute an.

Nun ist seit langem bekannt, dass ein Stich («Zuckerstich») in den Boden des 3. Ventrikels Polyurie und Glykosurie zur Folge hat (Claude Bernard), weil dort Zentren liegen, die nicht nur den Zucker-, sondern auch den Wasser- und Salzaustausch zwischen Blut und Geweben regulieren. Die Wasser- und Salz-Zentren scheinen getrennt zu liegen, und Jungmann und Veil haben die Fälle von Diabetes insipidus in hypochlorämische und hyperchlorämische geschieden.

Der Verlauf der Harnruhr ist stets chronisch, die Prognose meist schlecht.

Differential-Diagnose:

Primäre, psychisch bedingte Polydipsien: Solche Patienten erkennt man daran, dass sie auf NaCl-Gaben mit erhöhter Harnkonzentration reagieren.

Sie sind mit Psychotherapie und auch mit Flüssigkeitssperre günstig zu beeinflussen.

Schrumpfnieren: sind durch Albuminurie, Harnsediment, Herzhypertrophie und Hypertension gekennzeichnet.

## Behandlung des Diabetes insipidus.

Bei luetischer Ätiologie antiluetische Kur.

Flüssigkeits - Entziehung ist eine nutzlose und gefährliche Grausamkeit. Brüske Entziehung kann zu bedrohlichen Abstinenzerscheinungen führen, so dass Patienten ihren Urin trinken.

Diät: Radikale Einschränkung des Kochsalzes, wenig Eiweiss, reichlich Kohlehydrate und Fette.

Nach Desoutter, Lereboullet und Schulmann wird jedoch die Harnruhr durch eine Diät wenig beeinflusst.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Das Hormon ist noch nicht rein dargestellt und noch mit hypertensiven Stoffen vermengt, hat jedoch bei Gesunden, die vorher Wasser getrunken haben, sowie bei Diabetes insipidus eine deutliche, mehrere Stunden anhaltende antidiuretische Wirkung. Nach Carnot und Péron wirkt es maximal 18—24 Stunden. Folglich ist eine Dauerbehandlung nötig (Cachera, Justin-Besançon, Villaret).

Präparate:

Pitressin: hat schon eine Wasser zurückhaltende Wirkung in einer Verdünnung von 1 : 10,000 (Stehle) und führt zu Ödembildung.

Tonephin: bewirkt zunächst eine vorübergehende Verstärkung der Diurese und dann erst eine länger andauernde Hemmung. Es enthält auch Blutdruck steigerndes und Peristaltik förderndes Hormon.

Vasopressin: ergibt eine charakteristische Hemmung der Wasserausscheidung bei gleichzeitiger Blutdrucksteigerung, Darm-, Gallen-, Harnblasen-Kontraktion, sowie relativer und absoluter Erhöhung der Kochsalz-Ausscheidung, da es NaCl im Körpergewebe mobilisiert, oder seinen Schwellenwert verändert.
Antidiuretische Stoffe werden nach der Gibson'schen Methode an Mäusen geprüft.

Intermedin: wurde 1928 von Sulzberger zur Bekämpfung von Diabetes insipidus versucht und einem Patienten, der Vasopressin wegen Nebennieren-Erscheinungen nicht vertrug, während eines ganzen Jahres 3- bis 6mal täglich je 500 P.E. eingespritzt. Es bewirkt eine deutliche Hemmung der Wasserausscheidung ohne gleichzeitige relative und absolute Erhöhung der Harn-Konzentration (Zondek).

Nur das Rot-Intermedin hat Wirkung auf den Wasser-Stoffwechsel, nicht aber das Schwarz-Intermedin. Vielleicht ist dieser Wirkstoff nur beigemischt.

Keines der Präparate hat Dauerwirkung, per os sind sie alle wirkungslos. Bei nasaler Verwendung als Schnupfpulver benötigt man grössere Dosen. Injektionen werden nach internationalen Vögtlin-Einheiten bemessen. Dose: 10—40 $cm^3$ subkutan.

Röntgenbehandlung der Hypophyse bei Diabetes insipidus mit schwachen Reizstrahlen hat grosse Gefahren und dabei leider viel Versager (Curschmann).

Es handelt sich um eine Insuffizienz.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Ich habe am 7. III. 1929 bei einem Patienten, der an schwerem Diabetes insipidus litt und lange auf einer medizinischen Klinik erfolglos behandelt wurde, versucht, Hypophysen-Hinterlappen zu transplantieren. Erfolg: Polydipsie und Polyurie sind verschwunden, der Patient ist vollständig ausgeheilt. (Beobachtungszeit: nur 4 Jahre, da er später ins Ausland verreist ist.)

## 25. Das die Milchsäure des Blutes steigernde Hormon

des Hypophysen-Hinterlappens.

Nach den Versuchen von Himwich, Fazikas, Nitzescu und Munteanu zeigte sich nach Injektion von Hypophysen-Hinterlappen-Extrakten eine Steigerung des Milchsäurespiegels im Blute.

Im Hypophysen-Hinterlappen finden wir ferner eine Reihe Hormone, die wir auch im Hypophysen-Vorderlappen antreffen und die von Zellen sezerniert werden, die von dort in den Hinterlappen eingewandert sind (Geiling, Raab).

## B. Die Hinterlappen-Hormone der Einwanderungszellen.

### Das die Milch-Sekretion auslösende Hormon der eingewanderten Schwangerschaftszellen.

**Historisches.**

1910 melden Ott und Scott, dass der Hypophysen-Hinterlappen eine stimulierende Wirkung auf die Milchsekretion ausübt.

Auch Maxwell, Rothera, Simpson, Hill und Fauvet berichten, dass Hinterlappen-Extrakte die Milchsekretion auslösen, während andere glauben, dass es sich nur um eine Entleerung der Milchdrüsen durch Zusammenziehung der glatten Muskelfasern der Alveolen und Milchgänge handelt.

**Tierversuche.**

Bei Kühen und Ziegen nimmt die Milchmenge zu (Gavin, Hammond, Maxwell, Rothera).

### Das die Gerinnung des Blutes fördernde Hormon des Hypophysen-Hinterlappens.

Nach Curtis und Pickering soll der Hypophysen-Hinterlappen ein Hormon sezernieren, das die Gerinnungszeit des Blutes verkürzt, seinen Kalziumgehalt vermindert (La Barre, Nitzescu, Patalano) und den Phosphatgehalt steigert (Urechia).

**Überfluss an Blutkoagulations-Hormon**

kann zu Trombosenbildung führen und wird am besten mit Hirudin bekämpft.

**Mangel an Blutkoagulations-Hormon**

ist voraussichtlich die Ursache der sog. Bluter-Krankheit (Hämophilie). Bei Blutern gerinnt das Blut nur sehr schwer*).

---

*) Auch bei Basedow ist die Blutgerinnung verzögert, während das eiweiss- und cholesterinreiche Blut der Kretinen rasch gerinnt.

**Behandlung.**

Der Versuch von Niehans, die Bluter-Krankheit mit Ovarial-Transplantation zu beeinflussen, war jedenfalls berechtigt, und die Resultate habe ich 1928 in der «Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift» Nr. 42*) mitgeteilt.

Über Hypophysen-Transplantation bei Hämophilie werde ich später berichten.

Da wir bei Hämophilie nicht nur Untertemperatur, sondern oft auch einen niedrigen Blutkalkspiegel finden, so blieben Kalkpräparate nicht unversucht: Pro ossa enthält Kalksalze und Vitamin D (Hesse) und die Nateina-Tabletten pflanzliches Vitamin A, B, C, D und 20 cg Kalziumphosphat. Man verabreicht 8—12 Tabletten pro Tag und bei Blutungen 32—40 Stück. Sie wirken nur solange sie genommen werden, bringen also keine Heilung. Nach Niekau bessern sie die Gerinnungszeit des Blutes, ohne dass die Norm erreicht wird.

Auch Collargol fördert in kleinen Dosen die Blutkoagulation, in grossen Dosen dagegen wirkt es hindernd.

Fonio-Kocher versuchten Coagulen.

Da die Hämolymphe von Insekten so rasch coaguliert, dass man sogar abgeschnittene Insektenköpfe wieder auf den Rumpf kleben kann (siehe Versuche von Roger und Winkler), so sollte man versuchen, mit dieser Lymphe die Bluter-Krankheit zu beeinflussen.

Wirksam sind grosse Bluttransfusionen und subkutan eingespritztes Natriumzitrat in isotonischer (3,5 %) Lösung (Kreiner). Weiteres siehe Seite 178.

## Das den Blutzucker steigernde Hormon der eingewanderten basophilen Zellen.

Dass der Hypophysen-Hinterlappen ein blutzuckersteigerndes Hormon sezerniert, wurde von Achard, Binet und Ribot gemeldet und von Heilding bewiesen. Nach Houssay, Magenta und Potick wirken hauptsächlich Hinterlappen-Extrakte, die den Oxytocinfaktor enthalten, dem Insulin entgegen.

Aschner, Chohovitch, Himwich, Hines, Imrie, Klug, Labbé-Renault, Myhrman, Partos und Tingle beobachteten nach Hypophysin-Injektionen eine Hyperglykämie und Glykosurie.

---

*) Siehe auch Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1930, Nr. 1.

**Tierversuche.**

**Wird der Hypophysen-Hinterlappen zerstört, so wird der Organismus sehr Insulin empfindlich und ein experimenteller Diabetes abgeschwächt.**

**Umgekehrt fand Burn durch Verabreichung von Hypophysen-Hinterlappen eine Herabsetzung der Insulin-Wirkung, was von Portier bestätigt wurde.**

**Es wirken also diabetogen:**

**Die basophilen Zellen des Hypophysen-Vorder- und Hinterlappens,**
**die Schilddrüse (Mauriac) und**
**das Nebennieren-Mark.**

**Antidiabetogen wirken:**

**die eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens und**
**die Insel-Zellen der Bauchspeicheldrüse**

**Überfluss an Blutzucker steigerndem Hormon führt zu hohen Blutzuckerwerten und zu Zuckerausscheidung im Urin.**

**Mangel an Blutzucker steigerndem Hormon führt zu hypoklykämischen Anfällen.**

**Behandlung.**

**M e d i z i n i s c h e E n d o k r i n o - T h e r a p i e :**
**Nach Geiling (1937) haben Pitozin, Pitressin, Pituitrin Blutzucker steigernde Wirkung, sind also Antagonisten des Insulins und werden folglich auch zur Bekämpfung einer Insulin-Überdosierung gegeben.**

**C h i r u r g i s c h e E n d o k r i n o - T h e r a p i e :**
**Am 16. I. 1934 pflanzte ich einer jungen Tochter mit hypoglykämischen Anfällen Hypophysen-Hinterlappen ein. Die Besserung hielt nicht an, und so musste am 29. V. 1934 noch Nebenniere implantiert werden.**

**Das Blut-Fett reduzierende, die Fettspeicherung in der Leber fördernde Hormon**
**der eingewanderten basophilen Zellen.**

**Dieses Hormon wurde von Magistris im Hypophysen-Hinterlappen wie auch in der Zerebrospinal-Flüssigkeit vorgefunden.**

Raab und Geiling haben seine Wirkung auf den Fettstoffwechsel untersucht und festgestellt, dass subkutane Injektionen von Hinterlappen-Extrakt beim Hunde die Fettverbrennung erhöhen und so einen starken Abfall der neutralen Fette und der Phosphate des Blutes bewirken, mit Fetteinlagerung in der Leber, was mit den Beobachtungen von Blix, Ohlin, Nitzescu und Benetato übereinstimmt.

### Das die Erythrophoren ausbreitende Pigment-Hormon (Rot-Hormon) der Hauptzellen.

Abelin zeigte, dass Hypophysen-Hinterlappen-Extrakte bei der Elritze nicht nur Dunkelfärbung, sondern auch Rotfärbung auslösen.

Andererseits fand Sulzberger, dass Melanophoren ausbreitendes Schwarz-Hormon keine antidiuretische Wirkung hatte, wohl aber das die Erythrophoren ausbreitende Rot-Hormon. Während Schwarz-Hormon mehr an das Vasopressin gebunden ist, finden wir das Rot-Hormon eng mit dem Diurese hemmenden Hormon verbunden.

### Das die Melanophoren ausbreitende Pigment-Hormon (Schwarz-Hormon) der Hauptzellen.

**Historisches.**

1922 fanden Hogben und Winton, dass Hinterlappen-Extrakte die Pigmentzellen von Batraciern ausbreiten.

1928 prüfte Rowe das Vasopressin auf seine Wirkung an den Melanophoren des Frosches und fand, dass es die Melanophoren ausbreitete.

Es handelt sich jedoch hier um ein Pigment-Hormon, das an das Vasopressin gebunden ist, denn während Oxytocin, Vasopressin, wie das Farbzellen-Hormon gegen Mineral-Säuren (H.Cl.) sowie Natronlauge empfindlich sind, und Fermente wie Trypsin alle drei Hormone zerstören, so vernichtet Pepsin nur das Farbstoff-Hormon (Abel, Dale), ein Beweis, dass es sich bei letzterem um ein selbständiges Hormon handelt.

— —

Unsere Forschung darf sich nicht nur auf die Über- oder Unterfunktion einer Einzeldrüse beschränken, sondern soll stets

die Wechselbeziehung von Drüsengruppen, die nach genauen Gesetzen der hormonalen Wirkung und Gegenwirkung arbeiten, im Auge behalten. Die Überfunktion der einen, kann die Unterfunktion einer anderen Drüse bedingen, denn das Hormon ist Regulator, die gesamte innere Sekretion ein grossartig angelegtes Regulationssystem.

## Beziehungen zwischen Hypophysen-Hormonen.

Die endokrinen Drüsen greifen wie die Räder eines Uhrwerks ineinander. Als Synergisten können sie sich ergänzen oder verstärken, als Antagonisten die Waage halten oder abbremsen.

Selten kommt es im Organismus zur isolierten Wirkung eines einzelnen Hormons, fast immer sehen wir eine Kollaboration verschiedener Drüsen, um das hormonale Gleichgewicht zu erhalten. Der hormonale Impuls wirkt sich kettenartig von Hormon zu Hormon aus.

Besonders fein ist dieses Regulationssystem in der hormonalen Zentrale, der Hypophyse, ausgebildet, die, wie wir sahen, 25 verschiedene Hormone spendet.

Jede Sekretionsverminderung einer endokrinen Drüse löst im Hypophysen-Vorderlappen eine Sekretionsvermehrung des sie anregenden Hypophysen-Hormons aus, und

jede Sekretionsvermehrung einer endokrinen Drüse ruft über die Hypophyse die Antagonisten wach.

Das hormonale Spiel kompliziert sich noch dadurch, dass eine Drüse, die verschiedene Hormone sezerniert, auch unter diesen Wechselbeziehungen unterhält.

Beziehungen zwischen den Hypophysen-Vorderlappen-Hormonen.

Der Hypophysen-Vorderlappen enthält:
eosinophile Zellen
basophile Zellen
neutrophile Zellen
und bei gewissen Bedingungen
Schwangerschafts-Zellen
Kastrations-Zellen.

Die Drüsenzellen, die dem Organismus 20 Hormone liefern, liegen im Hypophysen-Vorderlappen so eng aneinander, dass eine

Hypertrophie oder Atrophie der einen sich in typischer Weise bei den andern auswirkt.

So kann es vorkommen, dass bei Hypophysen-Vorderlappen-Störungen gleichzeitig
einige Hormone im Überfluss,
andere Hormone in normaler Menge, und wieder
andere Hormone mangelhaft sezerniert werden.

Beziehungen zwischen dem Wachstums-Hormon und den Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormonen.

Zur Zeit der Pubertät
bestehen besonders enge Wechselwirkungen zwischen dem Wachstums-Hormon und den Hypophysen-Prolanen.

Vor der Pubertät prädominiert das Wachstums-Hormon der azidophilen Zellen, nach der Pubertät das Keimdrüsen anregende Hormon der basophilen Zellen. Braucht der Körper viel Prolan, so produziert der Hypophysen-Vorderlappen weniger Wachstums-Hormon- d. h. mit dem Erwachen der Sexualfunktion beschränkt der Körper sein Wachstum, daher bleiben frühzeitig geschlechtsreife Individuen eher im Wachstum zurück. Dieses Phänomen sehen wir auch bei ganzen Völkern: die frühreifen Südländer sind kleiner als die spätreifen nordischen Rassen.

Es besteht also zur Pubertätszeit ein gewisser Antagonismus zwischen dem Wachstums-Hormon und den Hypophysen-Prolanen (Bruha, Courrier, Evans, Zondek).

Das vom Hypophysen-Prolan stimulierte Keimdrüsen-Hormon bremst das Längenwachstum ab, während andererseits das Wachstums-Hormon den reifebeschleunigenden Einfluss des Hypophysen-Prolans aufhebt, wofür Evans den Beweis erbrachte:

Er überpflanzte Hypophysen-Vorderlappen ausgewachsener Tiere und erzielte so eine beträchtliche Steigerung der sexuellen Entwicklung, gab er aber gleichzeitig Wachstums-Hormon, so konnte er diesen Effekt unterdrücken.

Bei Riesen ist eine Unterwertigkeit der Sexualfunktion charakteristisch, und bei akromegalen Männern finden wir häufig ein Erlöschen des Geschlechtstriebes, bei akromegalen Frauen Störungen der Menstruation.

Im Institut Cushing gelang es, an Hunden mit Wachstums-Hormon eine experimentelle Akromegalie zu erzeugen; die Tiere

hatten trotz vergrösserter Geschlechtsorgane eine herabgesetzte sexuelle Aktivität.

Während der Schwangerschaft

treten nicht selten solche Wechselwirkungen in Erscheinung, und akromegale Zeichen tauchen vorübergehend auf, so dass die Frauen für diese Zeit grössere Handschuhe und Schuhe kaufen müssen.

Behandelt man trächtige Tiere mit Wachstums-Hormon, so kommt es zu Abort.

## Klassische Doppelbilder.

### I. Sekretions-Anomalien des Wachstums-Hormons und der Hypophysen-Prolane.

1. Frühzeitig vermehrte Sekretion von Wachstums-Hormon mit verminderter Sekretion von Keimdrüsen anregenden Hormonen:

   Der infantile Riese:

   Riesenwuchs mit rückständiger Genitalentwicklung und mangelhaft ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen.

2. Spätzeitig vermehrte Sekretion des Wachstums-Hormons mit verminderter Sekretion von Keimdrüsen anregenden Hormonen:

   Der infantile Akromegale:

   Akromegalie ohne Libido und Potenz (Amenorrhoe).

3. Frühzeitig verminderte Sekretion von Wachstums-Hormon mit vermehrter Sekretion von Keimdrüsen anregenden Hormonen:

   Der frühreife Zwerg:

   Zwergwuchs mit vollentwickelten Keimdrüsen. Bei Menschen seltener, bei Mäusen dagegen häufig.*)

4. Frühzeitig verminderte Sekretion sowohl vom Wachstums-Hormon, als auch von Keimdrüsen anregenden Hormonen:

*) Bei solchen Mäusen, die man weiterzüchten kann, fehlen die eosinophilen Zellen, die basophilen dagegen sind vorhanden.

Der infantile Zwerg:

Zwergwuchs mit extremer Kleinheit der Genitalorgane, Kryptorchismus, fehlender Körperbehaarung, mangelnder Libido (oder Amenorrhoe). Weiblicher Typus der Fettverteilung bei männlichen Individuen (Gynäkomastie). Stimme hoch. Haut blass und etwas pastös. Augen, Mund und Ohren fein gefältet und runzelig wie bei Greisen (Geroderma).

Eine spät erfolgte vermehrte Sekretion sowohl von Wachstums-Hormon als auch von Hypophysen-Prolan A kann an chronisch geschädigten Stellen reaktionell zu wildem Wachstum (bösartiger Geschwulstbildung) führen. Das Krebswachstum erfolgt zu einer Zeit, wo der Organismus wegen Mangel an Keimdrüsen-Hormon nicht mehr in der Lage ist, sowohl Wachstums-Hormon wie auch Prolan A abzubremsen.*)

## II. Sekretions-Anomalien des Wachstums- und des Schilddrüsen anregenden Hormons.

1. Vermehrte Sekretion von Wachstums-Hormon mit verminderter Sekretion von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon.
   Der geistesschwache myxödematöse Riese oder Akromegale.

2. Verminderte Sekretion von Wachstums-Hormon mit vermehrter Sekretion von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon.
   Der hochintelligente Zwerg: z. B. der Hofnarr.

3. Vermehrte Sekretion beider Hormone:
   Der hochintelligente Riese oder Akromegale, beschrieben von Hodovernig und Popowitz.
   Kind von 6 Jahren von der Grösse eines 16jährigen mit überraschender Intelligenz.
   Riesenkind von Lübek, das mit 4 Jahren dem König von Dänemark vorgestellt wurde und ihm eine liebenswürdige formvollendete Ansprache hielt.
   Auch Basedow-Akromegalie ist beschrieben worden.

*) Siehe Kapitel: Hypersekretion von Prolan A.

4. Verminderte Sekretion beider Hormone:
Der geistesschwache myxödematöse Zwerg: Charakteristisch durch sein Vollmondgesicht, Körperfett, Ödeme, Mangel an Haarkleid und Tiefstand der Intelligenz.

Ich will mit der Aufzählung solcher Doppelbilder nicht weiterfahren, sie lassen sich an Hand des früher Gesagten auch für die übrigen Hypophysen-Vorderlappen-Hormone leicht kombiniren; und das geübte Auge des Endokrinologen findet sie in unserer reichgestaltigen Natur in schönster Prägung.

## III. Sekretions-Anomalien des Wachstums- und des Nebenschilddrüsen anregenden Hormons.

1. Vermehrte Sekretion von Wachstums-Hormon mit verminderter Sekretion von Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Der Riese oder Akromegale mit stark kalkhaltigen Knochen: Boxertypus.
2. Verminderte Sekretion von Wachstums-Hormon mit vermehrter Sekretion von Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Der Zwerg mit stark entkalkten Knochen.
usw.

Weitere klassische Doppelbilder sind:

Exophthalmus-Sklerodermie
(Syndrom von Raymond) als Hyperfunktion der die Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen anregenden Hypophysen-Hormone der basophilen Vorderlappen-Zellen,
sowie dessen Kehrbild:

Myxödem-Tetanie
als Insuffizienz der die Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen anregenden Hypophysen-Hormone der basophilen Vorderlappen-Zellen.

Ferner:

Myxödem-Genitalatrophie*)

*) Dystrophia adiposo-genitalis (Babinski-Fröhlich) siehe «Primäre Unterfunktion der chromophilen Zellen».

als Insuffizienz des Schilddrüsen und der Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormone der basophilen Vorderlappen-Zellen.

D e r z u c k e r k r a n k e A k r o m e g a l e *)

als spät vermehrte Sekretion von Wachstums-Hormon mit verminderter Sekretion von die Inselzellen des Pankreas anregendem Hypophysen-Hormon (eventuell auch als vermehrte Wachstums-Hormon-Sekretion mit vermehrtem Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon).

— —

Der Hypophysen-Vorderlappen hat, wie wir sahen, drei Zellarten: Eosinophile Zellen
Basophile Zellen
Neutrophile Zellen.

Jede dieser Zellgruppen kann sich einzeln zu einem Adenom überentwickeln und dadurch die Nebenzellen (z. B. durch direkten Druck) in ihrer Funktion behindern.

Das Adenom kann auch zwei Zellformen erfassen, ihre endokrine Sekretion steigern und nur die dritte Zellform zur Insuffizienz verurteilen.

Endlich können alle drei Zellarten adenomatös entarten oder zugrunde gehen.

Es entstehen dann nicht reine Doppelbilder, sondern:

## Polyvalente Prägungen.

**Adenom der eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen**

führt je nach dem Alter zu
Riesenwuchs oder Akromegalie (Wachstums-Hormon),
hypophysärer Magersucht (Fettstoffwechsel-Hormon),
niederem Blutzucker (Inselzellen-Hormon),
mitunter treten auch vorübergehend
Kopfschmerzen (Druckerscheinung) und
Bewusstseins-Verlust auf (Mangel an Blutzucker).

*) 40 % der Akromegalen sollen gleichzeitig zuckerkrank sein. Schon Pierre Marie hat auf dieses Doppelbild hingewiesen. Enorme Zucker-Ausscheidung: 700—1200 gr. pro Tag (Ravaut, Widal) mit Polydipsie und Polyphagie.
Akromegalie kann auch mit Diabetes insipidus, oder Adipositas, oder Dystrophia adiposo-hypo-genitalis gepaart sein.

**Behandlung.**

**Medizinische Endokrino-Therapie:**

**Da durch Druck des eosinophilen Adenoms auf die basophilen Hypophysen-Zellen meist mehrere Hypophysen-Hormone insuffizient sind, muss auch die Therapie eine polyhormonale sein.**

**Die Röntgen-Behandlung (starke, dämpfende Dosen) hat stets ihre Gefahren, da wir sie nicht elektiv auf eosinophile Zellen einstellen können und somit gleichzeitig die leidenden basophilen Zellen geschädigt werden.**

**Chirurgische Endokrino-Therapie:**

**Transplantation von Hypophysen - Vorderlappen ausgewachsener, nicht kastrierter und nicht trächtiger Tiere. die wenig eosinophile, dafür reichlich basophile Zellen enthalten.**

## Primäre Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen.

**Symptome:**

**Zwergwuchs (Wachstums-Hormon),**
**Fettsucht von hypophysärem Typ (Fettstoffwechsel-Hormon),**
**erhöhter Blutzucker und Glykosurie (Inselzellen-Hormon).**

**Behandlung.**

**Medizinische Endokrino-Therapie:**

**Da mehrere Hormone mangeln, muss auch die Therapie eine polyhormonale sein.**

**Die Röntgen-Behandlung (schwache Reizdosen) kommt eventuell in Frage.**

**Chirurgische Endokrino-Therapie:**

**Transplantation von Hypophysen-Vorderlappen jugendlicher Tiere in der stärksten Wachstumsperiode.**

**Adenom der basophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen**

führt zu einem charakteristischen, glücklicherweise seltenen

Krankheitsbild, das Cushing 1932 nach Beobachtung von 14 Fällen beschrieben hat. Im ganzen sind etwa 50 Fälle gemeldet worden.

**Histologisches.**

Das basophile Adenom des Hypophysen-Vorderlappens ist oft klein und gut abgegrenzt und wurde in 11 von 14 Fällen gefunden.

Gleichzeitig ergab die Leichenschau eine Hypertrophie der Nebennieren-Rinde, Atrophie der Keimdrüsen, Fehlen der Gelbdrüsen und normale Befunde für Schilddrüsen, Nebenschilddrüsen, Thymus und Bauchspeicheldrüsen.

**Tierversuche.**

Es gelang Cushing, Kenneth und Thompson durch Einspritzen eines Hypophysen - Vorderlappen - Extraktes, das frei von Wachstums-Hormon, dafür reich an gonadotropem Hormon war, bei Tieren Veränderungen hervorzurufen, die dem morbus Cushing ähnlich waren.

**Beim Menschen**

tritt die Krankheit hauptsächlich bei Frauen kurz nach der Pubertät oder in den Zwanzigerjahren im Anschluss an eine Geburt auf. Das Leiden verläuft progressiv und dauert meist ca. fünf Jahre.

Symptome:

Frontale oder bitemporale Kopfschmerzen.

Wegen Druck auf die benachbarten eosinophilen Zellen:

Mangel an Wachstums-Hormon

und somit frühzeitige Wachstumseinstellung. Ferner

Mangel an Fettstoffwechsel-Hormon:

daher eigenartige partielle Fettsucht (bis 150 kg.) mit Fettansatz am Kopf (Vollmond-Gesicht), Nacken, Brüsten, Rumpf und besonders Bauch. Charakteristische Striae an Schultern, Brüsten, Abdomen und Hüften (als Zugwirkung des rasch sich entwickelnden Fettes), während Arme und Beine einen normalen Fettgehalt zeigen (hypophysäre Fettverteilung).

Wegen basophilem Adenom sehen wir:

Vermehrte Hypophysen-Prolan-Sekretion (Aron):

deshalb vorzeitige Pubertät und starke genitale Entwicklung.

Ausgeprägt männlicher oder weiblicher Charakter mit sexueller Irritabilität.

Dann aber vorzeitig erschöpfte Sexualfunktion: Impotenz oder Amenorrhoe.

Vermehrte Sekretion des die Bildung von roten Blutkörperchen anregenden Hypophysen-Hormons:

Vermehrung der roten Blutkörperchen bis auf 6 Millionen (Polyglobulie).

Vermehrte Sekretion von Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:

Erhöhter Grundumsatz,

Tachykardie,

leichter Exophthalmus mit Abnahme der Sehschärfe.

Vermehrte Sekretion von Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:

Vermehrung des Kalkgehaltes des Blutes mit

Kalkausscheidung im Urin und dadurch

Verarmung der Knochen an Kalk (Osteoporose), besonders der Hals- und Rückenwirbelsäule,

Kyphosen und Lordosen mit Knochenschmerz.

Häufige Knochenbrüche.

Vermehrte Sekretion von Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon (Jores):

Männliche Behaarung des Gesichtes und Körpers der Frauen (Hypertrichose), Virilismus, Hirsutismus.

Haut mit Warzen übersät.

Adipositas dolorosa.

Vermehrte Sekretion von Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:

Erheblicher arterieller Überdruck,

pletorischer Typus mit charakteristisch rötlich-violetter Verfärbung des Gesichtes (Cutis marmorata) und der Striae. Meist vermehrter Blutzucker mit Zuckerausscheidung im Urin.

Durch Reizung der Grenzschicht zwischen Hypophysen-Vorder- und Mittellappen:

Vermehrte Sekretion von Pigment-Hormon:

Pigmentierungen besonders am Abdomen und Xanthome.

Durch Druck auf den Hypophysen-Hinterlappen:

Mangel an Diurese hemmendem Hormon:

Polydipsie und Polyurie.

Ferner Polyphagie.

Differential-diagnostisch sei erwähnt, dass bei
Dystrophia adiposo-genitalis die äusseren Geschlechtsorgane mangelhaft entwickelt sind und bei
Nebennieren-Rinden-Adenomen der Hirsutismus und Virilismus im Vordergrund steht.

**Behandlung.**

Medizinische Endokrino-Therapie:
Cushing hat mit Röntgenbestrahlung der Hypophyse in einigen Fällen gewisse Erfolge erzielt.
Eine längere Zufuhr von Prolan A wäre eventuell zu versuchen, da bei Rattenweibchen nach mehrwöchigem Verabreichen von Prolan A (aus dem Blut von trächtigen Stuten) in den vergrösserten Hypophysen-Vorderlappen ein Verschwinden der basophilen und eine Zunahme der eosinophilen und chromophoben Zellen festgestellt wurde.
Auch Anti-Hormone in den Kampf gegen das basophile Adenom einzusetzen, ist, soviel ich weiss, bisher leider nicht versucht worden.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Transplantation von Hypophysen junger Tiere, die reichlich eosinophile Zellen (also Antagonisten) enthalten, bildet keine Gefahr und dann, wenn nötig, eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse, aber erst 6 Wochen später, wenn das Implantat funktionsfähig ist.

**Primäre Unterfunktion der basophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen.**

**Teilweise Unterfunktion: Mangel an vier Hypophysen-Hormonen:**
Symptomen-Komplex von Claude und Gougerot*):
Klinische Zeichen:
30jährige Männer, die wie alte Frauen aussehen.
Mangel an Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormonen:
Testikel sind klein, der Penis atrophisch, Verlust des Schnurrbarts, Barts und der Schamhaare. Der Sexualtrieb fehlt, keine

*) Ähnlich ist das Senium Möller-Christensen.

Erektion, die Sexualfunktion ist erloschen. Neigung zu Melancholie.

Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Thyroidea ist nicht fühlbar. Leichtes Myxödem mit Hautinfiltration. Die Haut ist trocken mit zahlreichen feinen Fältchen. Extremitäten kalt. Trophische Störungen der Nägel, Verlust der Augenbrauen. Ausfallen der Zähne und Haare. Ersatzhaare sind dünngesät, kurz und seidenartig (Adoleszenten-Haar). Empfindlichkeit für Kälte. Abnahme der Intelligenz.

Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon:
Allgemeine Muskelschwäche (Asthenie). Appetitlosigkeit. Pigmentierungen, weil die Nebennieren-Rinde die Farbstoffe nicht mehr eliminiert.

Mangel an Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:
Arterieller Unterdruck.

Die Patienten sterben abgemagert und von ihren Kräften verlassen. Bei der Autopsie finden wir die Thyroidea, Keimdrüsen und Nebennieren sklerös entartet.

**Totale Unterfunktion der basophilen Hypophysen-Vorderlappen-Zellen:**

**Hypophysäre Kachexie (Simmonds).**

Die Krankheit ist selten vor dem 18. Lebensjahr und wurde von Simmonds 1914 beschrieben. Sie befällt meist Frauen zwischen 30 und 40 Jahren, sowohl nach Entbindungen mit schwerem Blutverlust (Reye), wie auch nach Infektionskrankheiten (Lues) und Embolien, Thrombosen, Fiebern des Wochenbetts oder Tbc (Jakob, Knall, Schlangenhaufer).

**Histologisches.**

Wird bei der Leichenschau die Hypophyse normal befunden (A. Simons), so handelt es sich voraussichtlich um eine «mesenzephale» Kachexie (Donjean, Elekes, Messedaglia, Urechia).

Simmonds fand bei seinen Fällen eine Atrophie oder Sklerose der Hypophyse, andere Autoren tuberkulöse, luetische oder septische Veränderungen. Der Hypophysen-Vorderlappen wiegt 40 statt 60 Gramm. Man findet wohl Hauptzellen (Reiche) und kleine eosinophile Zellen, aber nie basophile Zellen (Tober).

**Tierversuche.**

**Wird beim erwachsenen Tier der Hypophysen-Vorderlappen zerstört, so treten Symptome auf, welche denjenigen der hypophysären Kachexie ähnlich sind.**

**Beim Menschen.**

**Symptome:**

**Wegen Insuffizienz der basophilen Hypophysen-Zellen:**

**Mangel an Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormonen:**
**Atrophie der Keimdrüsen, Impotenz oder Amenorrhoe.**
**Frühes Altern.**

**Mangel an die Bildung von roten Blutkörperchen anregendem Hypophysen-Hormon:**
**Anämie (3—4 Millionen rote Blutkörperchen).**

**Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:**
**Erniedrigter Grundumsatz (—30 bis —40 %).**
**Langsamer Puls (40—50 pro Minute).**
**Niedere Körpertemperatur mit Empfindlichkeit gegen Kälte.**
**Myxödematöse trockene Haut.**
**Trophische Störungen der Nägel, Ausfallen der Zähne.**
**Dünn und grau werden der Kopfhaare und völliger Verlust der Körperbehaarung.**
**Intellektueller Niedergang und Verlust des Gedächtnisses.**

**Mangel an Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:**
**Verminderter Kalkgehalt des Blutes.**
**Tetanische Erscheinungen.**

**Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon:**
**Muskelschwäche.**
**Hochgradige Kachexie und Abmagerung bis zum Skelett.**
**Mangelhafte Depigmentierung.**

**Mangel an Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:**
**Tiefer arterieller Blutdruck (7—8 Maximum, 5 Minimum).**
**Niedrige Blutzuckerwerte.**

**Durch Entwicklung des Hypophysen-Hinterlappens:**

**Überfluss an Diurese hemmendem Hormon:**
**Verminderter Durst und Oligurie.**

**Ferner Atrophie der Magen-Schleimhaut mit Hypochlorhydrie.**

**Die Prognose ist ungünstig.**

**«C'est à peine un vivant que la mort vient de délivrer» (May).**

Differential-diagnostisch könnten eventuell
Tuberkulosen- oder Krebs-Kachexie,
Abmagerung nach Geburt (Curshmann) und
frühzeitig senile Involution (Reye) in Frage kommen.

**Behandlung.**

Wenn indiziert, spezifische Therapie für Lues.

Medizinische Endokrino-Therapie:
Die Behandlung mit Hypophysen-Präparaten war bisher erfolglos. Insulin-Zufuhr ist wegen dem ohnehin schon tiefen Stand des Blutzuckers gefährlich.

Chirurgische Endokrino-Therapie:
Transplantationen von Hypophysen ausgewachsener, nicht kastrierter und nicht trächtiger Tiere sollten unbedingt versucht werden.

## Adenom der chromophilen (eosinophilen und basophilen) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Symptomen-Komplex: Ballet, Claude, Laignel-Lavastine.

Symptome:
Wegen Überfunktion der eosinophilen Zellen:
Überfluss an Wachstums-Hormon:
Akromegalie.
Wegen Überfunktion der basophilen Zellen:
Überfluss an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Basedow.
Überfluss an Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:
hoher arterieller Blutdruck.

**Behandlung.**

Die Röntgenbestrahlung des Hypophysen-Vorderlappens mit stärkeren Dosen hat immer ihre Gefahren.
Eine chirurgisch operative Behandlung setzt eine grosse Technik voraus.

## Primäre*) Unterfunktion der chromophilen (eosinophilen und basophilen) Zellen des Hypophysen-Vorderlappens.

Dystrophia adiposo-hypogenitalis:
Babinski (1900), Fröhlich (1901).

**Im Tierversuch**

kann eine Dystrophia adiposo-hypogenitalis vom Typ Babinski-Fröhlich experimentell durch Zerstören des Hypophysen-Vorderlappens erzeugt werden (Aschner, Cushing, Dott, Houssay, Paulesco). Dabei ist die Fettsucht von hypophysärem Typ und eine Befruchtungsfähigkeit ausgeschlossen.

Durch Verletzung von Zentren des Hypothalamus wird eine Art Dystrophia adiposo-hypogenitalis hervorgerufen, bei welcher der Fettansatz hochgradiger, dafür die Genitalstörung umso geringer ist, sodass eine Befruchtung noch möglich ist (Baily, Bremer, Camus, Roussy).

Auch die Durchschneidung oder das Abklemmen des Hypophysenstiels bewirkt starken Fettansatz (Ascoli, Aschner, Bell, Blair, Cushing, Legnani).

Eine ausgesprochene Genital-Schädigung mit hypophysärer Fettverteilung weist also auf eine Hypophysen-Vorderlappen-Schädigung hin,

eine hochgradige Fettsucht mit geringer Genital-Atrophie auf eine Störung im Hypothalamus, und

ein starker Fettansatz mit tiefgreifender sexueller Degeneration auf Schädigungen sowohl des Hypothalamus als auch des Hypophysen-Vorderlappens (Brown 1923).

**Beim Menschen**

beginnt die Krankheit stets in der Kindheit (8.—12. Lebensjahr), befällt mehr Knaben als Mädchen und tritt bisweilen familiär auf. Der Verlauf ist schleichend.

Das Leiden kann auch hier hypophysär (Fröhlich), oder hypothalamisch (Berblinger, Biedl, Lhermitte, Raab) bedingt sein.

*) Nach Novak und Onanoff handelt es sich um ein primäres Adenom der chromophoben Hypophysen-Zellen mit sekundärer Insuffizienz der chromophilen Zellen.

Neben Tumoren kommen auch Erbsyphilis, selten Entzündungen in Frage.

Symptome:

Mitunter Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen (Hemianopsie).

Wegen Unterfunktion der eosinophilen Hypophysen-Zellen:

Mangel an Wachstums-Hormon:
Zwergwuchs oder Akromikrie.
Lockere Ligamente, X-Beine.

Mangel an Fettstoffwechsel-Hormon:
Charakteristische hypophysäre Fettverteilung in Zonen.
«Schwer, fett, speckig, mit Doppelkinn.»
Bei gutgenährten Kindern doppelter Fettgürtel:
Schulter—Brüste und Bauch—Hüften, so dass Knaben auffallend feminine Gestalt bekommen. Arme und Beine normal, Knöchel schlank.

Wegen Unterfunktion der basophilen Hypophysen-Zellen:

Mangel an Keimdrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Kryptorchismus oder unvollkommener Deszensus. Wenig entwickelte Geschlechtsteile: Penis, Hoden, Skrotum oder Labien.
Es kommt nicht zur Pubertät (Infantilismus), auch nicht zu Libido und Potenz. Keine monatlichen Blutungen.
Das Gesicht ist rund und puppenhaft, weiblicher Typ bei Knaben.
Der Stimmwechsel bleibt aus.
Selten eunochoider Längswuchs*).

Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Blasse, trockene, verdickte, bisweilen infiltrierte Haut.
Mangelhaftes Haarkleid und Störungen des Nagelwuchses.
Untertemperatur.
Späte intellektuelle Entwicklung. Trägheit.
Auch die Psyche bleibt auf Kinderstufe, die Patienten können sich nicht von Kinderspielzeugen trennen.

Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hormon:
Grosse Mattigkeit, Schwächegefühl.

Mangel an Nebennieren-Mark anregendem Hormon:
Niedere Blutzuckerwerte.

---

*) solche Fälle von Cushing und Neurath gemeldet

**Behandlung.**

Eventuell antiluetisch.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Polyhormonale Behandlung: Zufuhr von Hypophysen-Keimdrüsen-Schilddrüsen-Hormonen ist unbefriedigend (Novak 1937). «Extrem grosse Dosen (4—6,5 Gramm täglich durch Jahre angewandt» können vielleicht wirksam sein, sind jedoch sehr teuer (Novak).

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Doppel-Implantation von Hypophysen sowohl jugendlicher wie geschlechtsreifer nicht kastrierter und nicht trächtiger Tiere ist gefahrlos und kann erfolgreich sein.

Auch Schilddrüsen-Transplantation, sowie Schilddrüsen-Keimdrüsen-Übertragungen sind mit Erfolg versucht worden.

So implantierte ich am 29. VIII. 1929 einen Knaben mit Dystrophia adiposo - genitalis Drüsen eines Polizeihundes. Seit dem kleinen Eingriff ist er auffallend gewachsen, hat sich körperlich und geistig gut entwickelt und wurde kürzlich im Militärdienst für seine guten Leistungen ausgezeichnet. (Beobachtungszeit: 9 Jahre.)

**Adenom der chromophoben Zellen der Hypophysen-Mittelschicht.**

1. Mit konsekutiver Insuffizienz der basophilen Zellen:

Symptomen-Komplex: Lawrence-Moon-Biedl und Fliessinger*).

Die Krankheit tritt familiär (bei Geschwistern) auf (Lisser, Reilly) und ist wahrscheinlich hereditär. Zuweilen ist sie mit Polydaktylie oder Syndaktylie verbunden.

Symptome:

Wegen Überfunktion der Pigment-Zellen:

Überfluss an Pigment-Hormon:

Sehschwäche bis zur völligen Erblindung wegen exzessiver

*) Nach Brouha, Sainton, Simonnet eine Art Dystrophia adiposo-hypogenitalis mit atypischer Retinitis pigmentosa.

Ich verweise auch auf die sehr interessante Arbeit von Streiff und Zeltner 1938.

Pigmentierung der Netzhaut (Retinitis pigmentosa).

Wegen Unterfunktion der basophilen Hypophysen-Zellen:

Mangel an Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormonen:
Genitale Hypoplasie, keine Zeugungsfähigkeit.

Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Allgemeine hochgradige Fettsucht.
Schwachsinn.

Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon:
Adynamie, rasche Ermüdbarkeit, Abmagerung, Kachexie.
Mangel an Pigment-Absorption.

Mangel an Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:
Tiefer Blutdruck.
Niedere Blutzuckerwerte.

2. Mit konsekutiver Insuffizienz auch der eosinophilen Zellen:

Symptomen-Komplex: Dystrophia pigmentosa.

Zusatz-Symptome:

Mangel an Wachstums-Hormon:
Kleinwuchs.

Mangel an Fettstoffwechsel-Hormon:
Hypophysäre Fettverteilung (Reithosen-Typ).

### Basophiles Adenom des Hypophysen-Hinterlappens.
### Eklampsie (Cushing).

**Histologisches.**

Cushing fand bei der Autopsie von Frauen, die an Eklampsie gestorben waren, eine starke Einwanderung basophiler Zellen in den Hypophysen-Hinterlappen und gleichzeitig basophiles Adenom der mittleren Hypophysen-Partien.

**Tierversuche.**

Injektionen von starken Dosen Vasopressin, das den arteriellen Blutdruck steigert, Kontraktionen des Darms, der Gallen- und der Harn-Wege auslöst, die Wasserausscheidung hemmt, die Kochsalz-Ausscheidung erhöht, also die Konzentrationsleistung der Nieren regelt, ergeben im Tierversuch das klinische Bild einer Eklampsie.

Bei der Frau

konnten Anselmino und Hoffmann 1932 bei
Schwangerschafts-Nephritis,
hypertensiver Toxämie gravider Frauen*) und
puerperaler Eklampsie
im Blute reichlich Vasopressin nachweisen, welches bei normalen Frauen und normal verlaufender Schwangerschaft fehlt.

Sie fanden bei Eklampsie auch das antidiuretische Hormon im Blute vermehrt vor.

### Störungen im Hypophysen-Hinterlappen.

Einige Autoren geben an, dass Störungen im Hinterlappen genuine Epilepsie verursachen können.

So meldet Schüller bei Epileptikern gelegentlich Veränderungen (Usuren) am Türkensattel und Johnston, McKennan, Steiert bei genuiner Epilepsie fast regelmässig Verdickungen am dorsum sellae und an den Processi clinoïdei anteriores mit Kompression anliegender Hirnteile (als Folge von Traumen oder entzündlichen Prozessen).

### Insuffizienz des Hypophysen-Vorderlappens.

1936 von Bickel beschrieben. — Im ganzen 21 Beobachtungen bei Menschen.

S y m p t o m e :

Mangel an Keimdrüsen anregenden Hypophysen-Hormonen:

Atrophie der Keimdrüsen und der sekundären Geschlechtsorgane. Die monatlichen Blutungen werden immer schwächer und bleiben schliesslich aus.

Vorzeitiges Altern. Indifferenz oder Melancholie.

Mangel an die Bildung von roten Blutkörperchen anregendem Hypophysen-Hormon:

Anämie.

---

*) Auch Byron, Kennedy und Wilson glauben, dass Toxämien der Schwangerschaft vom Hypophysen-Hinterlappen bedingt sind.

Mangel an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Erniedrigter Grundumsatz.
Langsamer Puls.
Erniedrigung der Körpertemperatur mit kalten Extremitäten.
Haare werden spärlich.
Appetitlosigkeit.

Mangel an Nebenschilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Verminderter Kalkgehalt des Blutes.

Mangel an Nebennieren-Rinden anregendem Hypophysen-Hormon:
Fettschwund, Abmagerung, Gewichtsverlust, Kachexie.

Mangel an Nebennieren-Mark anregendem Hypophysen-Hormon:
Tiefer arterieller Blutdruck.
Niedere Blutzuckerwerte.

**Behandlung.**

Brouha, Sainton und Simonnet empfehlen Hypophysen-Transplantation.

## Verlust des Hypophysen-Vorderlappens.

Nach Zerstörung dieses wichtigen endokrinen Regulationszentrums wurden im

**Tierversuch**

von Allen, Ascola, Brütt, Camus, Forster, Knipping, Legnani, Loewe, Martinez, Roussy, Smith, Zondek u. a. m. eine Atrophie fast aller endokrinen Drüsen beobachtet:

Bei jugendlichen Tieren:

Wachstums-Einstellung:
Die Tiere bleiben klein, trotzdem sich ihre Epiphysenknorpel nicht verknöchern, da die Knochenbildung gehemmt ist.

Fettansatz.

Die jugendlichen Merkmale persistieren:
Bei Kaulquappen bleibt die Metamorphose aus, bei anderen Tieren tritt kein Zahnwechsel ein und der Pelz wird nicht erneuert.

Die Thymus-Drüse verkümmert, und die geschlechtliche Entwicklung fehlt (Infantilismus).

B e i a u s g e w a c h s e n e n T i e r e n :

Schwinden die Insel-Zellen der Bauchspeichel-Drüsen.

Die Milchdrüsen stellen ihre Arbeit ein.

Die Schilddrüsen verkümmern:

Abnahme der Intelligenz und Lebhaftigkeit.

Temperatur und Grundumsatz stehen tief.

In der Schilddrüse staut sich das Kolloid, während das Blut dauernd an Jod verarmt.

Die Nebenschilddrüsen arbeiten nicht mehr und der Kalkgehalt des Blutes ist erniedrigt.

Auch der Phosphor-Umsatz ist vermindert.

Verkümmerung der Keimdrüsen:

Seltene Kern-Teilungen.

Die Spermatozoenbildung hört auf, die Samenkanäle werden eng, das ganze Organ atrophisch, Prostata und Samenblasen bilden sich zurück. Zeugungsunfähigkeit.

Die Eierstöcke schrumpfen und enthalten nur noch wenige kleine Follikel, es kommt nicht mehr zur Ovulation.

Ausbleiben der Brunst und trauriges Geschlechtsleben.

Sterilität mit seelischen Auswirkungen.

Neue Gelbdrüsen werden nicht mehr entwickelt.

Bei trächtigen Tieren kommt es zu Frühgeburt, Spätgeburt oder Missgeburt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen nimmt ab.

Die Koagulation des Blutes ist verzögert.

Die Nebennieren-Rinde leidet, besonders ihre retikuläre und faszikuläre Zone.

Progressiver Kräftezerfall (Cachexia hypophyseopriva).

Das Nebennieren-Mark verkümmert:

Der Blutdruck ist erniedrigt, der Blutzucker sinkt*) (die Zucker-Ausscheidung im Urin ist nur vorübergehend).

Insulin-Empfindlichkeit.

Das Fett wird nicht mehr genügend resorbiert, und das Eiweiss mangelhaft verwertet.

---

*) Wird die Hirnbasis mitgeschädigt, so finden wir den Zucker im Blut erhöht.

Abnahme des Brom-Gehaltes:

Nach vorübergehender Narkolepsie bleiben die Hunde überwach.

Unfähigkeit der Melanophoren, sich auszubreiten, so dass z. B. Frösche hell und silberweiss erscheinen.

Behandlung.

Medizinische Endokrino-Therapie:

Je mehr Hormone nicht mehr gebildet werden können, desto polyhormonaler muss die Behandlung sein.

Viel einfacher ist die

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Transplantation von Hypophysen-Vorderlappen von im Alter entsprechenden Tieren, die weder kastriert noch trächtig sein dürfen.

So gelang es Smith im Tierversuch, die Schädigungen des Hypophysen-Vorderlappen-Verlustes durch Vorderlappen-Transplantation zu verhindern.

### Verlust des Hypophysen-Hinterlappens.

Bei Verlust des Hinterlappens verändert sich weder der Gefäss-Tonus (normaler Blutdruck) noch der Uterus-Tonus (normale Geburt), es tritt jedoch Polyurie auf.

Es fehlt eine wichtige Sicherung und die Versuchstiere sind sehr prekär.

### Hypertrophie der gesamten Hypophyse.

Sie tritt bei Frauen vorübergehend während der Menstruation und Schwangerschaft auf und verursacht durch Kompression in der Tiefe hinter den Augen, oder tief unter der Schläfengegend Kopfschmerzen (hypophysärer Kopfschmerz).

Bei länger dauernder Hyperfunktion der Hypophyse wurde eine diffuse Hyperplasie des ganzen endokrinen Systems vorgefunden. Bei kompensatorischer Vergrösserung der Hypophyse nach Kastration vermehren sich die eosinophilen Zellen. Die Haupt-

zellen entwickeln also in grosser Zahl eosinophile und nur wenig basophile Zellen, Veränderungen, die sich durch Keimdrüsen-Transplantation rückgängig machen lassen.

Röntgenbefund, Augensymptome und Augenhintergrund (Stauungspapille, Dilatation der Retina-Venen) können uns wertvollen Aufschluss geben.

Hypophysäre Psychosen

wurden von Tucker beschrieben.

Sie sind dem Jugend-Irresein (Dementia praecox) ähnlich, haben jedoch eine hysterische Komponente.

Hypophyse und Charakter.

Rowd fand bei jüngeren Kranken mit Hypophysenstörungen: Mürrisches Wesen, Unzuverlässigkeit, Aufschneiderei, Ungehorsam, Lügen, Stehlen und Vagabundieren.

### Insuffizienz der gesamten Hypophyse.

Sie kann bei Geschwistern vorkommen und somit auf hereditär-degenerativer Basis beruhen oder durch Gummen, Abszesse (Tbc.), Blutungen, Embolien oder bösartige Tumoren, welche die Drüse durchwuchern, verursacht werden.

Gutartige Tumoren (Adenome) bedingen dagegen meist eine Überfunktion, können aber auch durch Druck auf benachbarte Drüsenzellen eine Unterfunktion der letzteren bewirken, sowie Nebenerscheinungen (Kopfschmerz, Erbrechen, Krisen, Benommenheit und Koma).

**Behandlung.**

Sie richtet sich nach dem Grundleiden. Bei Tumoren kann der chirurgische Eingriff, transfrontal oder transphenoidal (de Martel) Sehstörungen beheben und Kopfschmerz und Krisen beseitigen.

Marañon berichtet über einen Knaben mit Schussverletzung. Die Kugel blieb in der Gegend des Hypophysenstiels stecken, der Knabe entwickelte Fettsucht, zeigte Genitalstörungen und übermässige Urinausscheidung.

Einen ähnlichen, jedoch noch erweiterten

Symptomen-Komplex zeigt die Schüller-Christiansche Krankheit.

Sie ist selten, befällt meist Kinder männlichen Geschlechtes nach infektiösen Krankheiten oder Schädelverletzungen.

Klinische Zeichen:

Wachstums-Stillstand oder -Rückstand.

Atrophie der Knochen. Osteoporose mit xanthomatösen Auflagerungen.

Besonders die Schädelknochen bleiben ausserordentlich dünn und zeigen zahlreiche kalkarme Partien, wie von Würmern angenagt.

Die Augen treten einseitig oder beidseitig, wie bei Exophthalmus, aus ihren Höhlen hervor.

Dystrophia adiposo-hypogenitalis.

Der Fettgehalt des Blutes ist erhöht (Bocquien, Lesné, Lièvre).

Xanthomatose durch Fett-Infiltration (Pink, Pinkus).

Die Geschlechts-Charaktere werden nicht ausgebildet.

Cholesterol-Depots. Anämie.

Mangel an Diurese hemmendem Hypophysen-Hinterlappen-Hormon.

Diabetes insipidus mit hochgradiger Polyurie (Fall Kay: 27 Liter pro 24 Stunden).

**Behandlung.**

Radio-Therapie der entkalkten Knochen-Partien soll günstig wirken.

Hypophysen-Transplantation bleibt zu versuchen.

## Verlust der gesamten Hypophyse.

**Tierversuche.**

Fielding kommt, gestützt auf seine Hypophysen-Extirpationen an Hunden, zum Schluss, dass weder Vorderlappen noch Hinterlappen lebensnotwendig sind*). Fehlen jedoch beide, so wird die Lebenszeit eines Tieres sehr verkürzt.

Es tritt Somnolenz, verlangsamte Atmung, Temperaturabfall, Koma und in wenigen Tagen der Tod ein.

Da die Hypophyse als endokrines Zentrum mit ihren 25 heute

*) Selbst eine Geburt kann normal verlaufen.

bekannten Hormonen den Organismus weitgehend beherrscht, so sind die Ausfalls-Erscheinungen von mannigfacher Art:

Ausser den Erscheinungen des Verlustes des Hypophysen-Vorderlappens, die wir früher angeführt haben, finden wir noch als

weitere Symptome:

Die Kontraktion der gesamten glatten Muskulatur leidet.

Der Kapillar-Tonus fällt und führt zu Ödembildung und der Wasserhaushalt ist in Unordnung.

An mineralischen Substanzen ist noch Potassium im Blut-Plasma vermindert (Biasotti und Houssay).

Die Kreatin-Ausscheidung ist besonders nüchtern mangelhaft*) (Biasotti und Houssay).

Die Harnsäure sinkt, und

der Gehalt der roten Blutkörperchen an Glutathion nimmt ab.

**Beim Menschen**

kann eine Ausschaltung der Hypophysen-Tätigkeit allenfalls bei Tumoren oder schwerster Röntgen-Schädigung vorkommen.

**Behandlung.**

Medizinische Endokrino-Therapie:

kommt nicht in Frage, so bleibt zur Zeit nur die

Chirurgische Endokrino-Therapie:

May gibt an, dass nach Hypophysektomie junger männlicher Ratten die Tiere somnolent werden, ihre Testikel sind im Hodensack nicht mehr fühlbar und ihr Fell wird struppig. Nach Transplantation von embryonalen Hypophysen dagegen erwachen die Tiere wieder, ihre Testikel finden sich wieder im Skrotum und ihr Fell wird wieder weich.

May schreibt daher 1937, «der Beweis ist somit geliefert, dass eine überpflanzte embryonale Hypophyse bei Hypophysen-Verlust vollen Ersatz geben kann».

Ich würde eher ein dem Alter des Patienten entsprechendes Transplantat wählen, da die Hypophyse während des Lebens grossen Veränderungen unterworfen ist.

---

*) Nach Hypophysektomie ist die Kreatin-Ausscheidung vermindert, im Alter und nach Kastration dagegen vermehrt.

## Pluriglanduläre Störungen.

Was Symptomen-Komplexe anbelangt, bei denen die Hypophyse, welche ja mit fast allen endokrinen Drüsen direkte Beziehungen unterhält, nicht primär, sondern sekundär beteiligt ist, so würde ihre Bearbeitung den Rahmen dieser kleinen Arbeit weit übersteigen. Ich erwähne daher nur beispielsweise die Adipositas dolorosa, eine biglanduläre Störung, bei der die Hypophyse besonders stark mitbeteiligt ist.

Biglanduläre Störung: Keimdrüse-Hypophyse.
Lipodystrophia: Typ Adipositas segmentaria dolorosa: Dercum.

Die Krankheit ist selten und kommt fast nur bei Frauen im Rückbildungsalter vor. Wegen Mangel an Keimdrüsen-Hormon haben wir eine verstärkte Tätigkeit der basophilen Hypophysen-Zellen (wie wir sie im Kapitel Hypophysen-Prolane: Übergangszeit II. Phase beschrieben haben), gleichzeitig jedoch verstärkte Sekretion von Pigment-Hormon der neutrophilen Hauptzellen, bei Mangel an Fettstoffwechsel-Hormon der eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens, sowie gelegentlich an Diurese hemmendem Hormon des Hypophysen-Hinterlappens.

Symptome:
Mitunter Kopfschmerzen.
Mangel an Keimdrüsen-Hormon:
Sexuelle Frigidität und Neigung zu Depressionszuständen.
Überfluss an Hypophysen-Prolan A (Mitosin):
Tumoren-Bildung (lipomartige Knoten).
Überfluss an Schilddrüsen anregendem Hypophysen-Hormon:
Diese Frauen sind alle «schwer nervös».
Überfluss an Nebennieren-Rinde anregendem Hypophysen-Hormon:
Starke Pigment-Tilgung.
Überfluss an Pigment-Hormon der Hypophysen-Mittelpartie:
Werden 2 $cm^3$ Morgenurin Fröschen (rana temporia) eingespritzt, so färben sich diese Tiere nach $1/2$—1 Stunde für mehrere Stunden schwarz.
Mangel an Diurese hemmendem Hormon des Hypophysen-Hinterlappens ist nicht konstant.
Im Fall Voet reichliche Urinabgabe: 3—$3^1/2$ Liter in 24 Stunden.

Mangel an Fett-Stoffwechsel-Hormon der eosinophilen Hypophysen-Zellen:

Gürtelförmige Fettanreicherung an Hüften und Abdomen, während Gesicht, Hals, Thorax und obere Extremitäten normal bleiben, wie auch die Beine vom Knie abwärts. Gewicht bis 114 kg (Voet).

Charakteristisch sind die subkutanen Knotenbildungen in den Fettablagerungen, die mitunter leicht entzündet und oft spontan, stets jedoch auf Druck, hochgradig schmerzhaft sind. Beim Kneifen schreien die Patienten laut auf.

Skelettbau und Reflexe normal. Im Urin weder Eiweiss noch Zucker.

**Behandlung.**

Medizinische Endokrino-Therapie:

Da die Krankheit bei Versiegen der Keimdrüsen-Sekretion im Übergangsalter in Erscheinung tritt, so wird Keimdrüsen-Hormon gegeben. Nach Voet verschwinden die Schmerzen bei Frauen prompt auf Zufuhr von Follikel-Hormon (Unden) und er empfiehlt Injektionen von 20,000—60,000 M.E. ca. jeden 10.—20. Tag, bis die Fettpolster und Knoten weicher werden und etwas zurückgehen.

Chirurgische Endokrino-Therapie:

Zur Verjüngung des Organismus beim Mann Hoden-Implantation oder Steinach II-Ligatur, bei der Frau Ovarial-Transplantation.

## Schluss.

Ich habe in dieser kleinen Arbeit versucht, einige der mir wichtig erscheinenden Ergebnisse der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Hirndrüsen-Forschung möglichst übersichtlich zu ordnen. Dies bietet wohl für eine kurze Orientierung gewisse Vorteile. Das Leben aber ist viel mannigfacher und die Natur arbeitet nie schematisch.

Gleichzeitig habe ich versucht, schlechtfundierte und doch so eingewurzelte Vorurteile gegen eine chirurgische Endokrino-Therapie zu mildern.

In vergangenen Jahrhunderten beschränkte sich die Chirurgie auf Amputationen kranker Glieder und Organe. Ein Glück, dass die vorsorgliche Natur unseren Organismus mit den meisten Organen doppelt ausgerüstet hat.

Der Adelstitel der Chirurgie wird aber sein: den Kranken jugendfrische Organe und damit neues Lebenskapital zu spenden.

Es soll die heranwachsende Generation von Chirurgen wohl nach alter Tradition in kunstvollen Operationen den menschlichen Organismus vom Übel befreien, es eröffnet sich ihr aber eine neue Perspektive in der chirurgischen Endokrino-Therapie, von der Rivoire sagt: «Sie ist in raschem Aufstieg und ihre Resultate sind verheissungsvoll.»

# Übersicht.